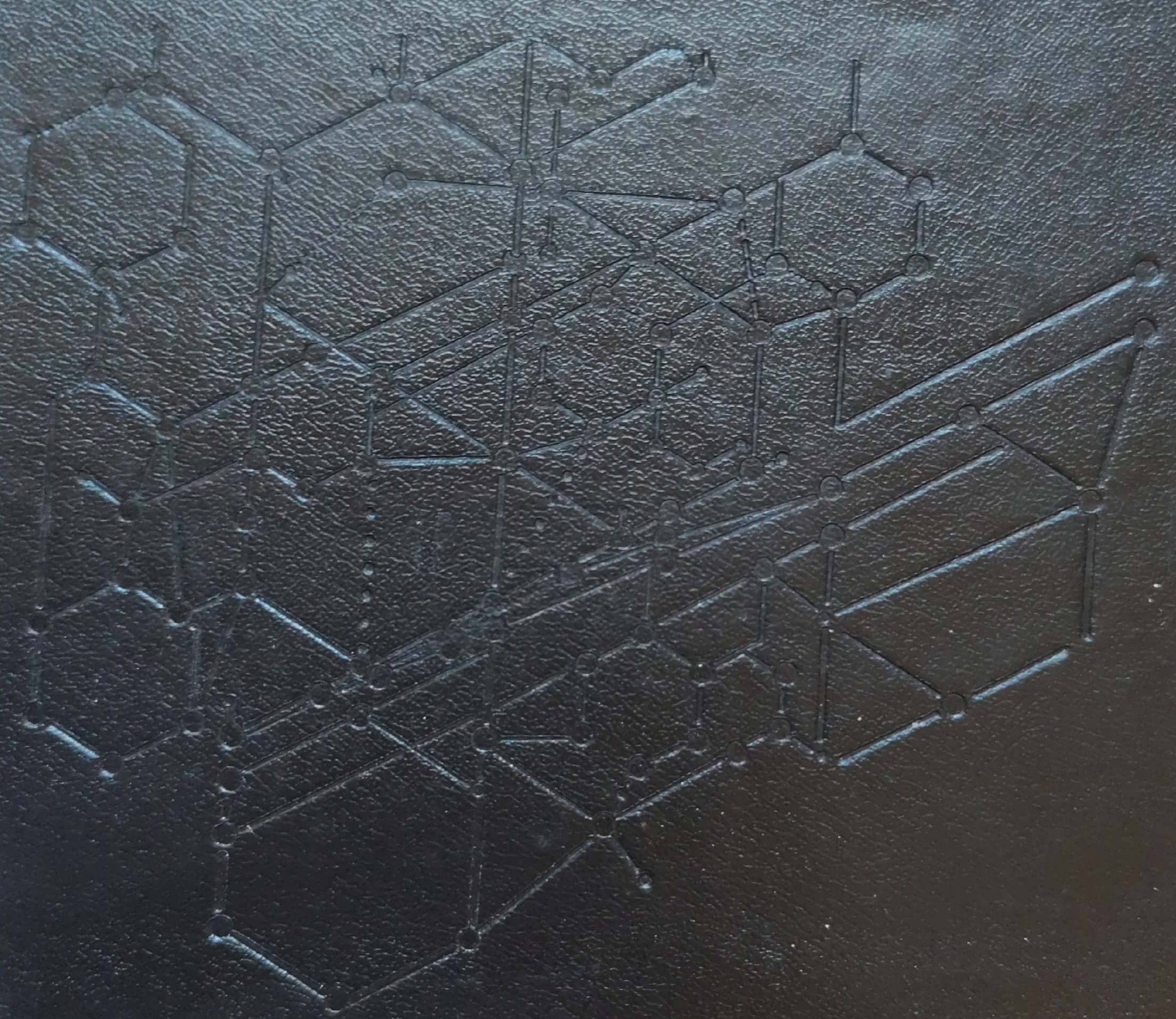
VALENTIN STROESCU



BAZELE FARMACOLOGICE ALE PRACTICII MEDICALE

Prof. Dr. Doc. VALENTIN STROESCU

BAZELE FARMACOLOGICE ALE PRACTICII MEDICALE

Vol. 1

EDITURA MEDICALĂ. BUCUREŞTI – 1984

CUPRINSUL



Pag.



1. FARMACOCINETICA GENERALĂ

Farmacocinetica studiază fenomenele care intervin în procesele de *absorbţie, distribuţie, biotransformare* şi *eliminare* a medicamentelor. Cunoaşterea profilului farmacocinetic, a parametrilor mişcării şi transformării medicamentelor în organism, a relaţiilor dintre concentraţia lor plasmatică (eventual concentraţia tisulară) şi efectul farmacologic, permite selecţionarea raţională a căii celei mai potrivite de administrare şi stabilirea regimului optim de dozare, avînd implicaţii practice directe. De asemenea, cunoştinţele de farmacocinetică lărgesc considerabil sfera cunoaşterii ştiinţifice a medicamentelor şi ameliorează prospecţiunea noilor substanţe, ţinînd seama de relaţiile dintre structură (proprietăţile fizice şi chimice), proprietăţile farmacocinetice şi proprietăţile farmacodinamice.

Dispoziţia medicamentelor în organism depinde, pe de o parte de proprietăţile lor fizice şi chimice, pe de alta de procesele biochimice şi fiziologice, care intervin în condiţiile invadării organismului de către substanţe străine. În cazul absorbţiei, distribuţiei şi eliminării (care obişnuit se face predominant renal) au loc fenomene predominant de ordin *fizicochimic,* centrate pe procesele de traversare a membranelor, determinate de graniţele de permeabilitate şi de caracteristicile moleculei medicamentoase. În cazul metabolizării, fenomenele sînt predominant de ordin *biochimic.*

1.1. PROCESELE DE BAZĂ ALE CINETICII MEDICAMENTELOR

Cinetica medicamentelor implică, în primul rînd, procese de bază care intervin în diferitele etape ale circulaţiei lor prin organism. Printre acestea, de mare importanţă sînt trecerea prin membrane, legarea de proteine şi transformarea biochimică a moleculelor.

1.1.1. TRECEREA PRIN MEMBRANE

Organismele superioare sînt alcătuite dintr-un sistem multicompartimental, care separă prin membrane locurile în care medicamentul circulă, acţionează şi se transformă. De aceea, traversarea membranelor este un fenomen-cheie pentru întregul ciclu farmacocinetic.

Structura biologică membranară fundamentală este reprezentată de o limită de fază cu o grosime de aproximativ 100 Å, care acoperă celulele și organitele intracelulare. Membranele sînt formate dintr-un strat bimolecular de fosfolipide, care au moleculele așezate perpendicular pe planul membranei, orientate cu capătul polar către cele două suprafețe și cu lanțurile hidrocarburice spre interior. *Predominanța compoziției lipidice* este hotărîtoare pentru proprietățile fizico-chimice ale membranelor vii și explică permeabilitatea lor pentru moleculele lipofile. *Proteine* globulare și glicoproteine înglobate în masa lipidică formează sau mărginesc *canale apoase* sau pot servi drept *transportori*. Membranele biologice, asemănătoare ca organizare generală, se pot deosebi prin grosime, densitate, compoziție, ceea ce explică unele particularități de absorbție, difuzare tisulară și eliminare.

Proprietățile fizico-chimice ale medicamentelor, esențiale pentru procesul de trecere prin membrane, sînt *dimensiunea moleculelor, solubilitatea, coeficienții de partiție* și *ionizarea*.

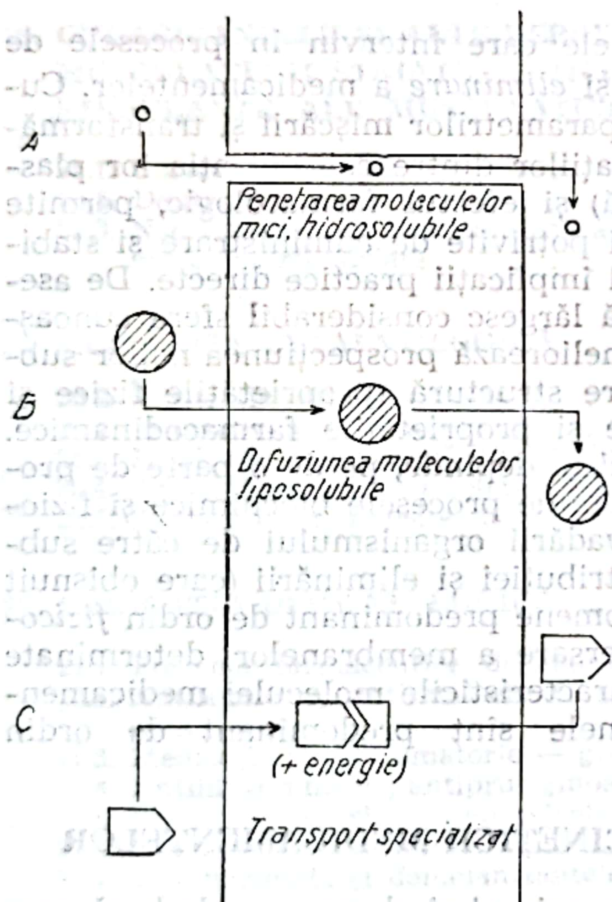


Fig. 1. — Trecerea medicamentelor prin membrane:

A — penetrarea moleculelor mici hidrosolubile; *B* — difuziunea moleculelor liposolubile; *C* — transportul specializat.

Moleculele de medicament pot fi solubile în apă, care este un solvent polar, și în lipide, care sînt solvenți nepolari. Coeficientul de partiție între grăsimi și apă, care rezultă din solubilitatea relativă în cele 2 faze, este determinant pentru capacitatea de a traversa membranele.

Penetrarea sau *filtrarea* implică trecerea prin pori sau alte discontinuități ale membranei lipidice, umplute cu apă. Filtrarea presupune un *flux al apei*, determinat de diferențe de presiune hidrostatică sau osmotică de o parte și cealaltă a membranei. Prima condiție pentru traversarea membranei prin acest mecanism este ca substanța să fie hidrosolubilă.

Diametrul mic al porilor membranelor celulare (de circa 8 Å) permite numai trecerea *moleculelor hidrosolubile mici* (cu o greutate moleculară sub 100), ceea ce reprezintă o situație de excepție pentru medicamente. În cazul majorității capilarelor, diametrul mare al porilor (60—80 Å) face posibilă traversarea și de către molecule mai mari, factorul limitant fiind în acest caz legarea medicamentelor de proteine, macromolecule care nu trec obișnuit prin porii capilari.

Difuziunea simplă, proporțională cu gradientul de concentrație, implică *traversarea fazei lipidice* membranare de către medicamente.

Capacitatea de difuziune a unei substanţe printr-o membrană este definită printr-o *constantă de permeabilitate*, dependentă de proprietăţile membranei şi de cele ale moleculei de medicament.

În general moleculele de dimensiuni mici difuzează mai repede, datorită intervenţiei mişcărilor browniene, mai active decît pentru moleculele mari.

Traversarea membranei lipidice este posibilă numai dacă substanţa medicamentoasă este *liposolubilă*, respectiv dacă are un coeficient de partiţie grăsimi-apă mare (coeficientul de partiţie se măsoară stabilind repartizarea moleculelor între un solvent lipofil — ulei, heptan, octanol — şi apă). Substanţele difuzează cu atît mai mult cu cît sînt mai solubile în grăsimi (cu condiţia să aibă şi oarecare solubilitate în apă).

În afară de liposolubilitate este important *gradul disociaţiei electrolitice*, care afectează direct solubilitatea. Majoritatea medicamentelor sînt electroliţi slabi, soluţia apoasă constînd dintr-un amestec de ioni şi molecule neionizate. Ionii au solubilitate mică în grăsimi şi nu pot trece prin membrană, pe cînd moleculele neionizate sînt în general liposolubile şi difuzează prin faza lipidică membranară.

Liposolubilitatea medicamentelor acizi slabi sau baze slabe, respectiv capacitatea de a difuza prin membrană, depinzînd de gradul de ionizare, este în funcţie de pK_a propriu moleculei (logaritmul negativ al constantei de disociaţie sau pH-ul corespunzător unei proporţii de ionizare de 50%) şi de pH-ul mediului. La valori mijlocii ale pH-ului, substanţele cu un pK_a cuprins între 3 şi 10 prezintă suficiente molecule neionizate pentru a trece prin membranele lipidice într-o proporţie semnificativă. Alcalinitatea mediului, pentru medicamentele acide şi aciditatea sa, pentru cele bazice, creşte proporţia formei ionizate, respectiv micşorează capacitatea de trecere prin membrane. Valori diferite ale pH-ului, de o parte şi de alta a membranei, determină o distribuţie inegală a moleculelor de medicament.

Electroliţii tari, care disociază complet în soluţie, nu sînt practic liposolubili şi nu pot difuza prin membrana lipidică. Aşa se explică faptul că medicamentele — acizi relativ tari, de exemplu diferiţi acizi sulfonici, sau baze relativ tari, de exemplu compuşi cuaternari de amoniu — nu se absorb sau se absorb limitat, nu pătrund sau pătrund puţin în mediul intracelular (acţionează la suprafaţa membranelor), nu pot trece sau trec cu greutate în sistemul nervos central.

Unele dintre moleculele incapabile să traverseze membrana prin difuziune pot fi transportate prin intervenţia unor mecanisme specifice active. Acest *transport specializat* se datoreşte formării unor complexe difuzibile între medicament şi un sistem transportor. Molecula medicamentoasă este preluată de o parte a membranei şi cedată de cealaltă parte, transportorul circulînd în forma legată într-o direcţie şi liberă în cealaltă, în cadrul unui proces ciclic. Sistemul activ poate funcţiona *împotriva gradienţilor* de concentraţie sau de potenţial electric, necesitînd *energie*, ceea ce explică efectul blocant al unor toxice metabolice. Transportul se poate face şi în sensul gradienţilor; în acest caz el nu necesită consum de energie, purtînd numele de *difuziune facilitată*. Mecanismul transportor este caracterizat printr-o înaltă *specificitate sterică*, fixînd numai anumite molecule şi poate fi inhibat competitiv de către compuşi analogi cu moleculele trans-

TABELUL I

VALORILE pK_a PENTRU CÎTEVA MEDICAMENTE ACIZI SLABI ȘI BAZE SLABE*

Medicament acid	tare ↑ pK_a	slab Medicament bazic	pK_a
Diazepam	3,3	Teofilină	0,7
Acid acetilsalicilic	3,5	Cafeină	0,8
Fenilbutazonă	4,5	Aminofenazonă	5,0
Sulfafurazol	5,0	Rezerpină	6,1
Warfarină	5,1	Papaverină	6,4
Tolbutamidă	5,3	Morfină	8,2
Dicumarol	5,7	Chinină	8,5
Sulfadiazină	6,5	Cocaină	8,5
Fenobarbital	7,2	Clorpromazină	9,3
Tiopental	7,6	Imipramină	9,5
Amobarbital	7,9	Amfetamină	9,9
Fenitoină	8,3	Efedrină	9,9
	slab ↓	tare	

* Gradul de ionizare este de 50% cînd $pH=pK_a$, 1% cînd $pH=pK_a-2$ pentru acizi și pK_a+2 pentru baze, 90% cînd $pH=pK_a+1$ pentru acizi și pK_a-1 pentru baze, 99% cînd $pH=pK_a+2$ pentru acizi și pK_a-2 pentru baze.

portate obișnuit. Capacitatea de transportare este limitată de disponibilul de molecule transportoare, existînd un maxim de transport.

O altă modalitate de transport activ, rareori întîlnită în cazul medicamentelor, este *pinocitoza*, care constă în înglobarea de către celulă a picăturii ce conține substanța dizolvată. Picătura este înconjurată de o porțiune de membrană, formînd o veziculă, care apoi se detașează în citoplasmă.

1.1.2. LEGAREA DE PROTEINELE PLASMATICE

Medicamentele se pot lega de diferite macromolecule din componența materiei vii. Din punct de vedere farmacocinetic o importanță mare o prezintă fixarea de proteinele plasmatice.

Medicamentele se leagă mai ales de *albumină* (care au o greutate moleculară de 66 400 și reprezintă 1/2 din proteinele plasmatice). Fracțiunile alfa- și beta-globulinice formează mai rar complexe cu medicamentele; anumite globuline leagă specific hormoni (tiroxina, hormonii steroizi), vitamine (cianocobalamina, vitaminele liposolubile) și metale (Zn^{2+}, Cu^{2+}, Fe^{2+}).

Legarea moleculelor medicamentoase se face, în principal, la nivelul grupărilor polare ale aminoacizilor de pe suprafața proteinei, de exemplu —NH_3 al lizinei, —NH^+ al histidinei, —S^- al cisteinei. În afara forțelor electrostatice, intervin punți de hidrogen și legături hidrofobe, ca și forțe van der Waals; legarea covalentă este o situație de excepție. Conformația macromoleculei proteice este determinantă pentru disponibilitatea grupărilor reactive; de asemenea ea permite recunoașterea și legarea moleculei de medicament, datorită unor complementarități infrastructurale.

În majoritatea cazurilor fixarea este *reversibilă* și are un caracter *dinamic* — complexul medicament-proteină are un timp de înjumătățire de circa 20 msec. Forma legată este permanent în echilibru cu cea liberă. Rareori — de exemplu în cazul acidului acetilsalicilic — complexul este stabil, datorită legării covalente.

Fixarea reversibilă se conformează legii acțiunii maselor:

$M+P \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} MP$ (M notează moleculele de medicament, P pe cele de proteină și MP complexul medicament-proteină). Ea este caracterizată prin 2 parametri: *afinitatea și procentul de fixare*. Afinitatea se exprimă printr-o constantă K_a, rezultînd din raportul dintre constantele vitezei de asociație și disociație a complexului medicament-proteină: $K_a = \frac{k_1}{k_2}$. Procentul de fixare rezultă din raportul dintre fracția liberă și cantitatea totală de medicament din plasmă.

Medicamentele cu *molecule slab acide* (pK_a 3,5—6), ca anticoagulantele cumarinice, salicilații, fenilbutazona, indometacina și alte antiinflamatorii nesteroidiene, tranchilizantele benzodiazepinice (clordiazepoxid, diazepam, oxazepam), penicilinele (penicilină G, oxacilină, cloxacilină), tetraciclinele, lincomicina, novobiocina, acidul nalidixic, sulfamidele antibacteriene, antidiabetice și diuretice, probenecidul, clofibratul, care sînt *în cea mai mare parte ionizate* la pH-ul sanguin, se leagă în proporție mare de albumine. Ele au afinitate mare pentru sediile cationice, în număr de 1—2 pe suprafața fiecărei molecule proteice, cu care formează legături ionice, întărite prin legături hidrofobe. În plus, suprafața proteinei cuprinde 3—4 sedii secundare cu afinitate mai mică, care pot fixa, prin legături ionice, alte molecule de medicamente slab acide. Numărul locurilor de legare fiind limitat, există posibilitatea ca acestea să fie saturate, chiar la dozele terapeutice. Medicamente din această grupă pot intra în *competiție* pentru aceleași locuri de legare, deplasîndu-se de pe proteine; competiția este valabilă și pentru unele molecule acide fiziologice, ca bilirubina neconjugată, acizii grași, estrogenii, progestativele, tiroxina.

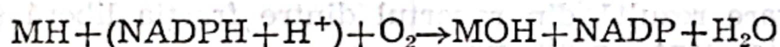
A doua categorie de medicamente, capabile să se lege de proteinele plasmatice, sînt cele care *se ionizează în proporție mică* la pH-ul fiziologic — bazele slabe (pK_a 7—9,5), cum sînt clorpromazina, imipramina, acizii foarte slabi ca barbituricele, fenitoina, metotrexatul ca și substanțele neionizabile, de felul digitoxinei și digoxinei. Aceste medicamente se fixează prin punți de hidrogeni pe anumite locuri de pe suprafața albuminei și/sau unor globuline, formînd legături hidrofobe reversibile. Numărul mare de locuri disponibile (30 sau mai multe) face ca dozele terapeutice să nu poată depăși capacitatea de legare a proteinelor plasmatice. De asemenea, fenomenul de competiție este improbabil.

1.1.3. TRANSFORMAREA BIOCHIMICĂ A MEDICAMENTELOR

Multe medicamente suferă în organism transformări chimice, care le modifică proprietățile fizico-chimice și proprietățile biologice. Sînt metabolizați mai ales compușii liposolubili care, trecînd prin membrane, pot

ajunge la enzimele metabolizante. Metaboliţii rezultaţi sînt de regulă *mai polari*, deci au o *solubilitate mai mică în grăsimi*. Reacţiile chimice constau în *oxidări, reduceri, hidrolize* şi *conjugări*, catalizate enzimatic.

Majoritatea proceselor de biotransformare au loc *în ficat* şi implică participarea unor enzime localizate în reticulul endoplasmic neted, care este cuprins în fracţiunea microzomială a omogenatelor de organ; rinichiul, mucoasa intestinală, glanda corticosuprarenală conţin de asemenea enzime microzomiale metabolizante ale medicamentelor. *Enzimele microzomiale* sînt responsabile de procese de oxidare, reducere şi glucuronoconjugare ale multor medicamente şi ale cîtorva substanţe fiziologice (acizi graşi, hormoni steroidici, bilirubină). Enzimele oxidative — monooxigenaze — folosesc oxigen molecular şi au drept componentă principală o hemoproteină, denumită citocrom P 450. Oxidarea se produce conform următoarei formule generale:



$$MH+(NADPH+H^+)+O_2 \rightarrow MOH+NADP+H_2O$$

(în care M notează molecula de medicament), cu participarea sistemelor enzimatice citocrom P 450, NADPH — citocrom c reductază şi citocrom b 5. Reacţiile de oxidare cuprind: N- şi O-dezalkilări, hidroxilări alifatice şi aromatice, N-oxidări şi N-hidroxilări, sulfoxidări, dezaminări ale aminelor, desulfurări, S-demetilări. Reacţii de azo- şi nitroreducere se produc sub influenţa unor enzime microzomiale extrahepatice. Glucuronoconjugarea, la nivelul grupărilor amino, carboxil, sulfhidril, oxidril, este catalizată de glucuroniltransferaza hepatică, acidul uridin-difosfat furnizînd radicalul glucuronil.

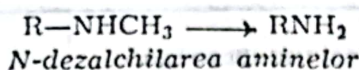
O serie de alte biotransformări sînt catalizate de *enzime nemicrozomiale* (enzime libere, solubile) din ficat, plasmă şi alte ţesuturi. În această categorie sînt cuprinse reacţii de oxidare (a unor alcooli, aldehide, amine, baze purinice), hidroliză (de esteri, amide, peptide), transulfurare, ca şi conjugările cu acid acetic, metil, sulfat, glicină, glutation, inclusiv formarea de ribonucleotide şi nucleozide.

Metabolizarea medicamentelor depinde de grupările funcţionale prezente în moleculă. Astfel, grupările oxidril alcoolice sînt oxidate sau glucuronoconjugate, iar cele fenolice sînt glucurono-, sulfo- sau metilconjugate, grupările carboxil-alifatice sînt oxidate sau glucuronoconjugate, cele aromatice sînt glicino- sau glucuronoconjugate, grupările amino-alifatice sînt îndepărtate (dezaminare) sau glucuronoconjugate, cele aromatice sînt acetilate, glucuronoconjugate sau metilate, inelele aromatice sînt hidroxilate.

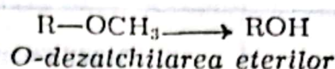
Biotransformarea decurge, de cele mai multe ori, după o *cinetică exponenţială, de ordinul I*, dependentă de cantitatea de medicament. Concentraţia realizată de dozele uzuale este mult inferioară celei necesare saturării enzimelor, ceea ce face ca reacţiile biochimice să nu fie limitate. Cîteva substanţe, de exemplu alcoolul etilic, sînt metabolizate după o *cinetică de ordinul 0*, cu ritm constant, independent de cantitatea de substrat. Pentru anumite medicamente — dicumarol, fenitoină, salicilaţi — metabolizarea se face după o cinetică de ordinul I pentru dozele relativ mici, şi după o cinetică de ordinul 0, cu o viteză scăzută, pentru dozele mari, care saturează enzimele metabolizante.

TABELUL II

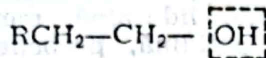
PRINCIPALELE REACŢII DE METABOLIZARE A MEDICAMENTELOR



N-dezalchilarea aminelor



O-dezalchilarea eterilor



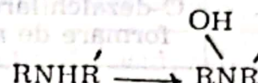
hidroxilare alifatică



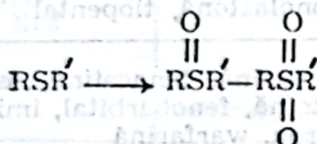
hidroxilare aromatică



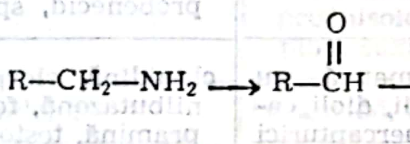
N-oxidarea aminelor



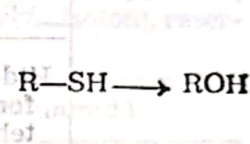
N-hidroxilarea aminelor



S-oxidare

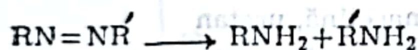


dezaminare oxidativă

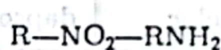


desulfurare

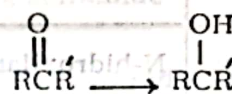
I. *Reacţii oxidative*



azoreducere

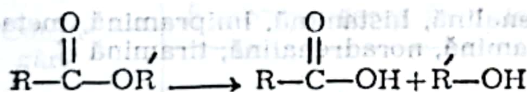


nitroreducere

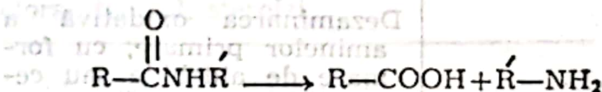


cetoreducere

II. *Reacţii de reducere*

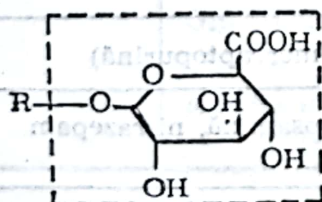


hidroliza esterilor

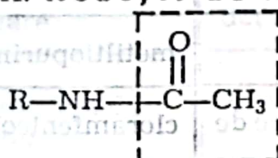


hidroliza amidelor

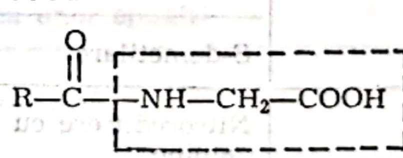
III. *Reacţii de hidroliză*



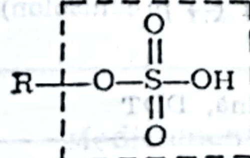
glucuronoconjugare



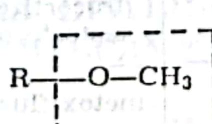
acetilconjugare



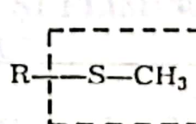
glicinoconjugare



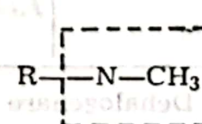
sulfoconjugare



O-metilare



S-metilare



N-metilare

IV. *Reacţii de conjugare*

REACŢII METABOLICE CATALIZATE DE ENZIMELE MICROZOMIALE ŞI MEDICAMENTELE BIOTRANSFORMATE ASTFEL

	Reacţia metabolică	Medicamentele
Oxidări	N-dezalchilarea aminelor secundare şi terţiare	aminofenazonă, clorpromazină, codeină, imipramină, lidocaină, metamfetamină, morfină, petidină, probenecid, tioridazină
	O-dezalchilarea eterilor cu formare de alcooli	codeină (→ morfină), fenacetină (→ paracetamol), griseofulvină, papaverină
	Hidroxilare alifatică a catenelor alchilice cu formare de alcooli	amfetamină, amobarbital, chinidină, fenilbutazonă, imipramină, pentazocină, probenecid, spironolactonă, tiopental
	Hidroxilare aromatică cu formare de fenoli, dioli, cateholi şi acizi mercapturici	chinidină, clorpromazină, fenacetină, fenilbutazonă, fenitoină, fenobarbital, imipramină, testosteron, warfarină
	N-oxidarea aminelor terţiare	clorpromazină, difenhidramină, guanetidină, imipramină, nicotină, nicotinamidă; activarea unor carcinogeni
	N-hidroxilarea aminelor	dapsonă, fenacetină, uretan
	S-oxidare	clorpromazină, perfenazină, spironolactonă, tioridazină
	Dezaminarea oxidativă a aminelor primare, cu formare de aldehide sau cetone	adrenalină, histamină, imipramină, metafetamină, noradrenalină, tiramină
	Desulfurare	metisazonă, tiopental (→ pentobarbital)
	S-demetilare	metiltiopurină (→ mercaptopurină)
Reduceri	Nitroreducere cu formare de amine	cloramfenicol, niclosamidă, nitrazepam
	Cetoreducere cu formare de alcooli	aldosteron, cloralhidrat, cortizon (→ hidrocortizon), prednison (→ prednisolon), testosteron, warfarină
Dehalogenare		metoxifluran, idoxuridină, DDT
Glucuronoconjugare cu formare de glucuronizi		acid acetilsalicilic, acid salicilic, acid nicotinic, cloralhidrat, cloramfenicol, fenacetină, meprobamat, morfină, paracetamol, probenecid

TABELUL IV

REACŢII METABOLICE CATALIZATE DE ENZIMELE NEMICROZOMIALE ŞI MEDICAMENTELE BIOTRANSFORMATE ASTFEL

	Reacţia metabolică	Medicamentul
Oxi-dări	Oxidarea alcoolilor şi aldehidelor	cloralhidrat, etanol, retinol
	Oxidarea monoaminelor	5-hidroxitriptamină
	Oxidarea purinelor	6-mercaptopurină, 6-tioguanină
Hidro-liză	Hidroliza esterilor	acid acetilsalicilic (→ acid salicilic), cloramfenicol palmitat (→ cloramfenicol), heroină (→ morfină), hidrocortizon hemisuccinat (→ hidrocortizon), petidină, prednisolon fosfat (→ prednisolon), reserpină, suxametoniu
	Hidroliza amidelor	izoniazidă, lidocaină, procainamidă
Transulfurare		cianură
Conju-gări	Acetilconjugarea aminelor şi hidrazinelor	aminofenazonă, hidralazină, histamină, izoniazidă, PAS, sulfamide
	O-, S- şi N-metilarea aminelor şi fenolilor	adrenalină, chinidină, estradiol, histamină, nicotinamidă, noradrenalină, tiouracil
	Sulfoconjugarea fenolilor	cloramfenicol, steroizi
	Glicinoconjugarea acizilor carboxilici	acid nicotinic, acid salicilic
	Glutationconjugare	detoxifierea unor epoxizi
	Sinteza de ribonucleotide şi ribonucleozide	6-mercaptopurină

1.2. ABSORBŢIA, DISTRIBUŢIA ŞI ELIMINAREA MEDICAMENTELOR

Medicamentele, administrate pe diferite căi, se absorb şi ajung în sînge. În continuare ele se distribuie către ţesuturile unde acţionează, către organele de epurare — mai ales ficat şi rinichi —, eventual către ţesuturile de depozitare. Ultimul act, epurarea, cuprinde, în proporţii diferite, procese de biotransformare chimică şi de excreţie.

1.2.1. CĂILE DE ADMINISTRARE ȘI ABSORBȚIA MEDICAMENTELOR

Medicamentele pot fi înghițite, adică administrate pe *cale orală* sau *internă*, în vederea absorbției lor din tubul digestiv, mai ales din intestin — *absorbție enterală*. Ele pot fi *injectate* direct în mediul intern — subcutanat, intramuscular, intravenos etc. — adică administrate *parenteral*.

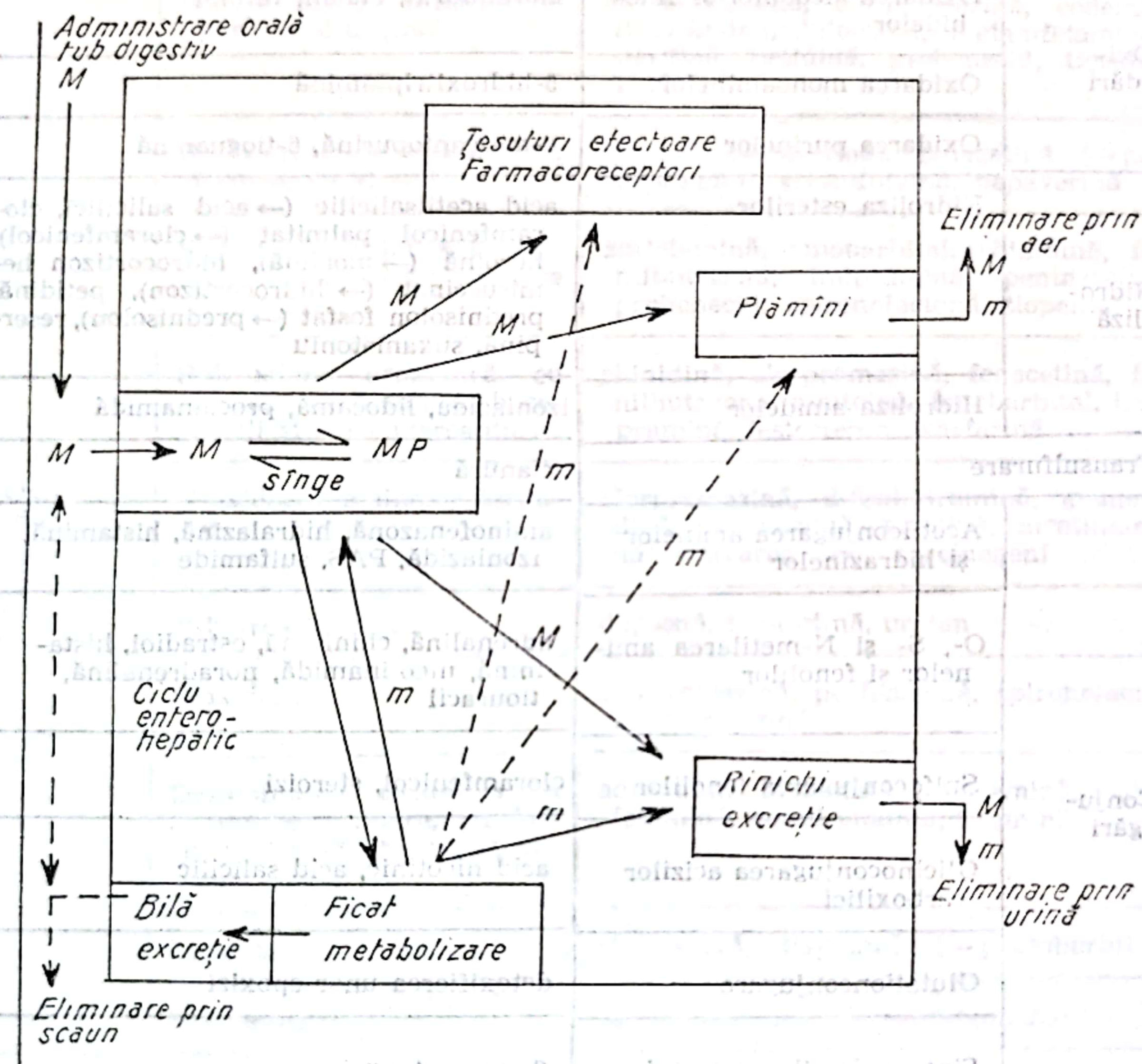


Fig. 2. — Dispoziția medicamentelor sau ciclul farmacocinetic în organism (schematic):
M — medicament; *MP* — medicament legat de proteine; *m* — metaboliți ai medicamentului.

De asemenea ele pot fi *aplicate* pe diferite epitelii — *mucoase, piele*. Alegerea căii de administrare potrivite, în funcție de comportarea farmacocinetică și de situația clinică, este foarte importantă pentru obținerea rezultatelor terapeutice scontate.

Prin administrarea pe diferite căi se urmărește fie absorbția substanței active, deci realizarea de acțiuni *sistemice* sau *generale*, fie realizarea de *acțiuni locale* sau *topice*. Absorbția presupune trecerea prin membrane, fiind condiționată de liposolubilitate și de gradul redus de ionizare. Dintre

TABELUL V

PRINCIPALII FACTORI CARE POT MODIFICA ABSORBȚIA MEDICAMENTELOR

Factori favorizanți ai absorbției	Factori care îngreuiază absorbția
— Soluția apoasă	— Soluția uleioasă, suspensia, forma solidă
— Concentrația mare	— Diluția mare
— Circulația bogată la locul absorbției	— Circulația săracă la locul absorbției
— Suprafața mare de absorbție (plămîni, intestin)	— Suprafața limitată de absorbție

factorii care, în general, favorizează absorbția sînt: prezentarea medicamentului în soluție apoasă, concentrația mare de medicament, circulația bogată la locul absorbției și suprafața mare de absorbție (de exemplu, vilozitățile intestinale sau alveolele pulmonare).

1.2.1.1. ADMINISTRAREA PE CALE ORALĂ

Calea orală, cea mai larg folosită, are avantajul comodității și al posibilității de autoadministrare.

Parte din medicamente, cele liposolubile și cele ionizate în proporție mică, încep să se *absoarbă* încă *din stomac*. Acizii slabi — de exemplu, salicilații, diazepamul, care disociază puțin în mediul acid, tind să se absoarbă din stomac, pe cînd bazele slabe, mult disociate, nu se pot absorbi. În cazul administrării sistemice de baze slabe, cantități relativ mari trec din circulație (unde pH-ul este slab alcalin) în sucul gastric (pH intens acid), simulînd un proces de secreție. Aceste reguli generale pot fi însă interferate prin intervenția unor factori adiționali. Aspirina, de exemplu, care, ca acid slab, ar trebui să se absoarbă bine din stomac în prezența sucului intens acid, se absoarbe mai bine cînd pH-ul mediului gastric este crescut, deoarece este mai solubilă sub formă de sare.

Locul principal de absorbție este intestinul, datorită suprafeței mari, vascularizării bogate, pH-ului relativ apropiat de neutralitate și prezenței unor sisteme solubilizante. Substanțele acide cu un $pK_a > 3$ și cele bazice cu un $pK_a < 7,8$ — grupe în care sînt cuprinse multe medicamente — se absorb bine, deoarece prezintă o proporție semnificativă de molecule nedisociate la pH-ul intestinal (pH-ul suprafeței mucoasei este de 5,3, cel al conținutului intestinal ceva mai mare). Substanțele complet ionizate — de exemplu majoritatea compușilor cuaternari de amoniu (curarizantele, butilscopolamina, guanetidina etc.) — se absorb în proporție mică. La fel se comportă moleculele neutre insolubile în grăsimi, de exemplu sulfoguanidina.

Pentru anumite substanțe de tip fiziologic sau analogi ai acestora — ioni organici, aminoacizi, vitamine, baze purinice și pirimidinice, zaharuri — absorbția se datorește intervenției unor mecanisme transportoare spe-

cializate. Urme de macromolecule pot trece din tubul digestiv în sînge prin pinocitoză sau fagocitoză macrofagică.

O multitudine de factori pot *influenţa absorbţia* medicamentelor administrate pe cale internă. Unii ţin de *funcţionalitatea tractului gastrointestinal*, alţii de *medicament* — substanţa activă şi/sau forma farmaceutică.

Modificarea *motilităţii* stomacului şi intestinului prin alimente, medicamente sau în diferite stări patologice pot avea drept consecinţă favorizarea sau micşorarea absorbţiei. Astfel, întîrzierea golirii stomacului face ca medicamentele să ajungă mai tîrziu în intestin, întîrziind absorbţia la acest nivel. Tranzitul intestinal rapid scade absorbţia, fenomen semnificativ clinic mai ales pentru substanţele greu absorbabile sau cu o disponibilitate farmaceutică variată (de exemplu guanetidina sau digoxina). *Alimentele* micşorează uneori absorbţia medicamentelor, intervenind fie prin încetinirea mişcării către intestin, fie prin interferarea contactului cu mucoasa, fie prin formarea de complexe greu absorbabile. Unele medicamente sînt inactivate de acidul clorhidric din stomac (de exemplu penicilina G) sau de enzimele digestive (de exemplu insulina sau heparina). Altele sînt inactivate parţial sau total de către flora intestinală sau de enzimele din mucoasa intestinală (de exemplu izoprenalina). O serie de substanţe se absorb, dar — ajunse prin circulaţia portală în ficat — sînt metabolizate în proporţie mare încă de la primul pasaj (de exemplu lidocaina şi, în măsură mai mică, morfina şi propranololul).

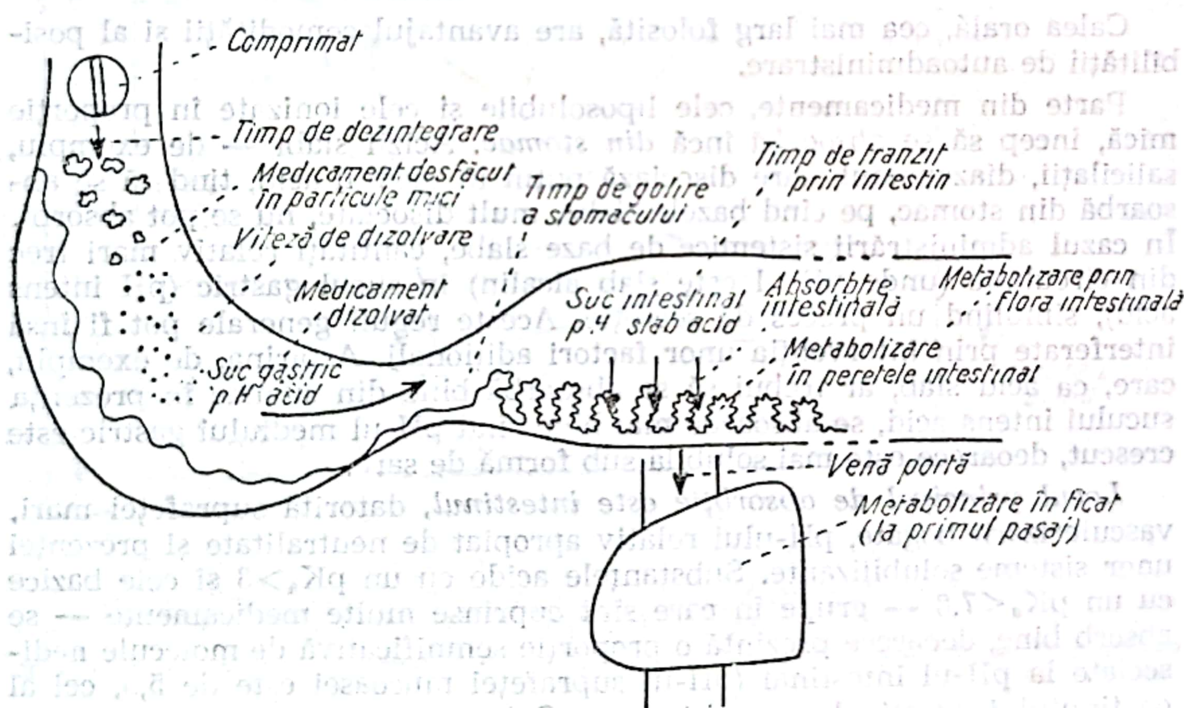


Fig. 3. — Procese care influenţează disponibilitatea medicamentelor administrate oral.

Prezentarea medicamentului, care include atît *substanţa activă* cît şi *forma farmaceutică*, are mare importanţă pentru absorbţie, determinînd *disponibilitatea farmaceutică*, adică disponibilul de molecule active pentru procesul de absorbţie. Această disponibilitate poate fi deosebită pentru diferite preparate comerciale, cantitatea de substanţă activă absorbită fiind

inegală pentru cantități egale de substanță cuprinsă în unitatea de doză (comprimat, capsulă etc.). *Inechivalența farmaceutică* determină o *inechivalență terapeutică*, de unde semnificația mare a calității medicamentului în forma sa finită. Disponibilitatea farmaceutică, care ține de medicament, adăugată variațiilor individuale în dispoziția farmacocinetică — absorbție,

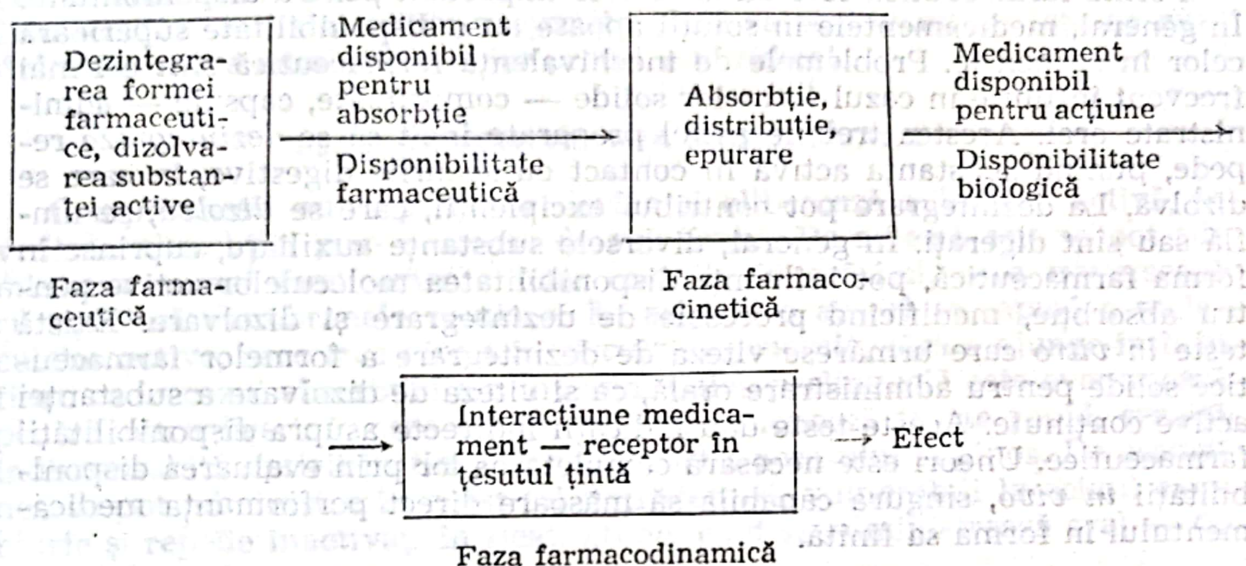


Fig. 4. — Fenomenele care urmează administrării unui medicament (după **ARIENS E. J.** — *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1974, *16*, 1—2, 516).

distribuție și epurare (mai ales metabolizare) — explică variațiile mari de *biodisponibilitate*, adică de concentrație a medicamentului la locul de acțiune. Semnificația clinică a diferențelor de biodisponibilitate apare evidentă mai cu seamă pentru substanțele cu indice terapeutic mic, la care doza eficace maximă este apropiată de doza toxică, cum este cazul digoxinei sau chinidinei.

Solubilitatea substanței active poate fi influențată de *dimensiunile particulelor* și *forma cristalină*. Solubilitatea, respectiv absorbția medicamentelor puțin solubile, pot fi crescute considerabil prin reducerea dimensiunilor particulelor — așa-numitele *pulberi micronizate* cuprind particule foarte fine, de 2—5 microni. Astfel, a fost îmbunătățită absorbția unor medicamente ca griseofulvina, spironolactona, unele fenotiazine, medroxiprogesteronul acetat, fluocinolona acetonid, ciclotiazida, glutetimida, nitrofurantoina, cloramfenicolul, acidul acetilsalicilic. Forma și structura cristalină sînt uneori diferite, în funcție de modul în care au fost sintetizate moleculele de medicament. Există posibilitatea existenței de forme alternative (polimorfism). Astfel, au fost descrise: o formă instabilă, de obicei cea mai solubilă, dar inutilizabilă farmaceutic; o formă intermediară, bine solubilă și de stabilitate mijlocie — formă metastabilă, avantajoasă ca disponibilitate; o formă stabilă, mai puțin solubilă. Păstrarea prea îndelungată a medicamentului, preparat în forma metastabilă, duce uneori la transformarea în forma stabilă, cu micșorarea considerabilă a disponibilității. Polimorfismul este important în cazul barbituricelor, sulfamidelor și al unor compuși steroidici. Alte medicamente, de exemplu cloramfenicolul palmitat sau stearat, sînt mult mai solubile în stare amorfă

decît în stare cristalină. Prezentarea sub formă de *sare* poate conferi, de asemenea, o solubilitate mai mare. Astfel, tolbutamida sodică, sarea sodică a acidului acetilsalicilic, unele săruri de chinidină, au o disponibilitate superioară, datorită dizolvării mai rapide în sucurile din stomac și intestin.

Forma farmaceutică este un alt factor important pentru disponibilitate. În general, medicamentele în soluții apoase au o disponibilitate superioară celor în suspensie. Problemele de inechivalență farmaceutică sînt cel mai frecvent întîlnite în cazul formelor solide — comprimate, capsule — administrate oral. Acestea trebuie astfel preparate încît să se *dezintegreze* repede, punînd substanța activă în contact cu sucurile digestive, în care se dizolvă. La dezintegrare pot contribui excipienții, care se *dizolvă,* se umflă sau sînt digerați. În general, diversele substanțe auxiliare, cuprinse în forma farmaceutică, pot influența disponibilitatea moleculelor active pentru absorbție, modificînd procesele de dezintegrare și dizolvare. Există teste *in vitro* care urmăresc viteza de dezintegrare a formelor farmaceutice solide pentru administrare orală, ca și viteza de dizolvare a substanței active conținute. Aceste teste dau indicații indirecte asupra disponibilității farmaceutice. Uneori este necesară completarea lor prin evaluarea disponibilității *in vivo,* singura capabilă să măsoare direct performanța medicamentului în forma sa finită.

TABELUL VI

MEDICAMENTE PENTRU CARE AU FOST SEMNALATE DIFERENȚE ÎN BIODISPONIBILITATEA DIFERITELOR PREPARATE COMERCIALE

Acetazolamidă	Imipramină
Acid acetilsalicilic	Nitrofurantoină
Aminofilină	Oxitetraciclină
Cloramfenicol	Pencilină V
Clorpromazină	Prednison
Cortizon acetat suspensie (injectabil)	Probenecid
Dicumarol	Tetraciclină
Digoxină	Tiroidă
Etosuximidă	Tolbutamidă
Fenilbutazonă	Triamcinolon acetonid suspensie (injectabil)
Hidrocortizon acetat suspensie (injectabil)	Trimetadionă
	Warfarină

Anumite medicamente, care fie sînt inactivate de aciditatea gastrică, fie provoacă iritație puternică a mucoasei, se pot administra sub formă de comprimate sau capsule *enterosolubile*. Acestea sînt acoperite cu un înveliș relativ insolubil la un pH mic (de exemplu acetoftalat de celuloză), dar care se dizolvă la pH-ul mai ridicat din intestin. Formele enterosolubile trebuie preparate cu grijă, deoarece există posibilitatea de a rezista la dizolvare chiar în intestin, neasigurînd o disponibilitate convenabilă. Alte forme farmaceutice — comprimate sau capsule — realizează eliberarea lentă a substanței active, absorbția intestinală și consecutiv efectul, fiind lente și prelungite. Asemenea *preparate „retard“* se obțin fie prin acoperirea granulelor de medicament (cuprinse în capsule) cu învelișuri

care se dizolvă mai repede sau mai încet, fie prin polistratificarea comprimatelor, straturi de substanţă activă alternînd cu straturi de înveliş inactiv, care se dizolvă treptat. De multe ori, dizolvarea medicamentelor, administrate oral în forme retard, este inegală, existînd riscul absorbţiei rapide a unei cantităţi prea mari de substanţă activă, cu consecinţe toxice, sau cel al absorbţiei slabe, cu ineficacitate terapeutică. În condiţiile tehnice farmaceutice actuale, aceste preparate oferă rareori avantaje faţă de modul obişnuit de administrare, iar preţul este ridicat.

1.2.1.2. ADMINISTRAREA SUBLINGUALĂ

Comprimatele sublinguale se desfac şi eliberează substanţa activă, în vederea absorbţiei prin mucoasa de sub limbă. Pe această cale se pot administra numai medicamente bine solubile în grăsimi, care traversează cu uşurinţă membranele celulare. Ea asigură o absorbţie rapidă a moleculelor active, care *trec direct în circulaţia generală*, fără a ajunge întîi în ficat, ca în cazul absorbţiei din intestin. Calea perlinguală este avantajoasă pentru nitroglicerină, care se absoarbe şi acţionează foarte rapid, cerinţă indispensabilă opririi în timp cît mai scurt a accesului anginos. De asemenea se pot administra în acest fel unii steroizi, vulnerabili la acidul clorhidric şi repede inactivaţi în ficat, atunci cînd se administrează oral — de exemplu metiltestosteronul.

1.2.1.3. ADMINISTRAREA RECTALĂ

Introducerea medicamentelor în rect, sub formă de supozitoare sau de clisme, urmăreşte efecte locale sau efecte sistemice. Absorbţia este relativ *lentă* şi uneori *inegală*, dar *ficatul este evitat* (venele hemoroidală inferioară şi mijlocie nu drenează în circulaţia portală). Calea rectală se recomandă — pentru efectele sistemice — atunci cînd administrarea orală nu este posibilă, datorită vomei sau altor tulburări gastrointestinale, cînd medicamentul este puternic iritant pentru mucoasa gastrică, sau cînd este inactivat de sucurile digestive. Dintre medicamentele folosite pe această cale sînt antivomitivele, la bolnavii cu vărsături severe, sau aminofilina, la astmaticii care nu o suportă pe cale orală.

1.2.1.4. ADMINISTRAREA PRIN INJECTARE

Administrarea prin injectare, sau *parenterală*, asigură o *absorbţie mai rapidă şi completă* (comparativ cu administrarea orală), fiind avantajoasă în situaţii de urgenţă. Ea este posibilă şi pentru bolnavii care nu cooperează. Tehnica administrării este însă mai complicată, implică asepsia, necesită de multe ori personal calificat, iar injecţiile sînt de regulă neplăcute pentru bolnavi.

Medicamentele *injectate subcutanat* sau *intramuscular* difuzează local în ţesutul conjunctiv, apoi trec în sînge, moleculele relativ mici (greutate moleculară sub 3 000) fiind preluate direct de capilare, cele mai voluminoase (greutate moleculară peste 20 000) trecînd, la început, în limfatice. Viteza absorbţiei depinde, în primul rînd, de fluxul sanguin, care este relativ bogat în muşchi (0,02—0,07 ml/g şi min, sau mai mult în efortul

muscular), ceva mai slab sub piele. În general, absorbţia din muşchi se face în decurs de 15—30 minute, puţin mai mult pentru calea subcutanată. Masajul local, căldura, substanţele vasodilatatoare, hialuronidaza, grăbesc absorbţia, pe cînd imobilizarea, răcirea locală, aplicarea unui garou proximal, vasoconstrictoarele o întîrzie.

Medicamentele se introduc subcutanat sau intramuscular sub formă de soluţie sau suspensie, astfel că fiolele conţin, de regulă, pe lîngă substanţa activă, solvenţi, emulgatori, tampoane etc. Ca şi pentru administrarea orală, există uneori probleme de *disponibilitate* a moleculelor active pentru absorbţie — semnalate pentru unele preparate de diazepam, clordiazepoxid sau fenitoină, care injectate intramuscular se absorb incomplet şi inegal.

Soluţiile uleioase sau suspensiile microcristaline în apă, injectate în muşchi, formează depozite locale, din care substanţa activă se dizolvă treptat în lichidul extracelular, de unde este preluată de sînge. Se realizează astfel *preparate de depozit*, sau preparate *retard*, cu acţiune lentă şi prelungită. Un exemplu este benzatinpenicilina, care injectată intramuscular, sub formă de suspensie, eliberează lent, prin hidroliză, penicilină G solubilă, nivelurile sanguine de antibiotic fiind relativ joase, dar active timp îndelungat. Insulinele lente, formate din microcristale de zinc-insulină, sînt un alt exemplu de preparate *retard*, injectabile subcutanat. O altă modalitate de a asigura efect prelungit constă în implantarea sub piele de *pelete*, în care sînt incorporate diferite substanţe active — de exemplu testosteron sau alţi hormoni.

Injecţiile subcutanate sînt relativ dureroase (inervaţia senzitivă este bogată), cele intramusculare profunde mai puţin. Nu se pot injecta soluţii iritante — hipotone, hipertone, prea acide sau alcaline — deoarece sînt dureroase şi pot provoca necroză locală sau abcese sterile. Complicaţiile infecţioase sînt mai frecvente pentru injecţiile intramusculare, cele mai grave fiind infecţiile cu anaerobi, favorizate de substanţele vasoconstrictoare. Injectarea intravenoasă accidentală este posibilă mai ales pentru calea intramusculară.

Medicamentele pot fi introduse direct în circulaţie, prin *injectarea intravenoasă*. Aceasta este *cea mai rapidă* cale de pătrundere în organism, avantaj important atunci cînd se urmăreşte un efect de urgenţă. *Doza* administrată poate fi *controlată exact*. La nevoie, *perfuzia* continuă, picătură cu picătură, poate asigura un nivel sanguin constant timp îndelungat şi permite introducerea de cantităţi mari de lichid.

Acţiunea iritantă este, în general, mai bine suportată pentru injecţiile intravenoase (în comparaţie cu cele subcutanate, intramusculare sau cu administrarea orală), datorită diluării prin sînge şi efectului tampon al acestuia. Iritarea poate fi însă, ocazional, cauză de flebită locală sau de durere şi infiltraţie a ţesutului perivenos (atunci cînd acul nu este inserat corect).

Injectarea prea rapidă poate provoca *reacţii adverse*, datorită invadării bruşte a inimii şi chemoreceptorilor aortici şi sinocarotidieni de concentraţii mari de medicament; de aceea se recomandă ca *introducerea în circulaţie să se facă în cel puţin un minut*, timp necesar unui circuit complet al sîngelui. Alte accidente posibile sînt reacţiile anafilactice (uneori de mare gravitate), emboliile (suspensiile şi emulsiile obişnuite nu se injectează intravenos), reacţiile hemolitice, frisonul şi reacţiile febrile (datorite

prezenţei în soluţie de pirogeni bacterieni lipopolizaharidici). Cantităţile excesive de lichid pot creşte presiunea arterială şi declanşa o insuficienţă cardiacă.

Injectarea intraarterială este rezervată pentru substanţele radioopace folosite în vederea diagnosticului radiologic. De asemenea, în situaţii de excepţie se pot injecta regional substanţe citotoxice (la nivelul extremităţilor sau ficatului, purtătoare de tumoră canceroasă) sau metaboliţi protectori (de exemplu pentru măduva hematopoietică). Riscurile acestei căi sînt tromboza, spasmul arterial, ischemia acută a ţesuturilor irigate de artera respectivă (în plus faţă de riscurile generale ale introducerii direct în sînge).

Injecţiile în seroase se folosesc foarte rar. *Injectarea intraperitoneală*, de exemplu, poate servi, ocazional, pentru introducerea de substanţe citotoxice sau radioizotopi la bolnavii cu tumori abdominale şi ascită. Este necesară grijă deosebită, considerînd durerea provocată de injecţie (se face anestezie locală), ca şi riscul infecţiilor şi formării de aderenţe.

Injecţiile *intrarahidiene* sau intratecale constau în introducerea soluţiei medicamentoase, printre vertebre (L_2—L_5), în spaţiul subarahnoidian. Soluţia se amestecă obişnuit cu lichidul cefalorahidian, pentru a evita concentraţii şi volume prea mari. Astfel se realizează *rahianestezia* sau anestezia spinală. Cînd leucemia a cuprins sistemul nervos central se poate injecta intrarahidian metotrexat. Injectarea *intraventriculară* este un procedeu de excepţie, folosit uneori pentru administrarea de citotoxice în tumorile cerebrale sau de antivirotice în encefalitele virotice acute.

1.2.1.5. ADMINISTRAREA PRIN INHALAŢIE

Gazele ajung în plămîni prin inhalare. Astfel se administrează anestezicele generale, lichide volatile sau gaze. Aceste substanţe au molecule de dimensiuni mici şi sînt bine solubile în lipide, traversînd cu uşurinţă bariera alveolo-capilară, care este subţire şi are suprafaţa foarte mare. Echilibrarea concentraţiilor alveolară şi sanguină se face foarte repede, *absorbţia* fiind *masivă*. Efectul se instalează într-un timp aproape tot atît de scurt ca pentru injectarea intravenoasă.

Aerosolii se administrează de asemenea prin inhalaţie. Particulele lichide sau solide se depun pe tot parcursul căilor respiratorii, în funcţie de dimensiunile lor — particulele mai mari de 10 microni rămîn aproape în totalitate pe mucoasa nazală, cele mai mici de 2 microni ajung în bronhiole şi alveole. Oprirea voluntară a respiraţiei, după inhalare, favorizează depunerea pe pereţii bronhiolo-alveolari. Substanţa activă, ajunsă în alveole, se poate dizolva şi absorbi în proporţie mare, provocînd efecte generale, chiar fenomene toxice. Un exemplu de medicament administrat în aerosoli este izoprenalina, care acţionează bronhodilatator, dar are şi efecte sistemice, cardiace şi nervos centrale.

1.2.1.6. APLICAREA LOCALĂ PE MUCOASE ŞI PIELE

Medicamentele pot fi *aplicate pe mucoase* — conjunctivală, orală, nazală, faringiană, rectală, uretrală, vezicală, vaginală — de obicei pentru *efecte locale*. Rareori se urmăresc efecte sistemice — de exemplu în cazul

aplicării de preparate de hormon antidiuretic pe mucoasa nazală sau la cocainomanii care prizează toxicul. Soluțiile concentrate pot fi cauză de efecte toxice generale, absorbindu-se în proporție mare mai ales cînd mucoasa este inflamată.

Aplicarea pe piele permite pătrunderea lentă a substanțelor bine solubile în grăsimi, cele hidrosolubile fiind oprite de stratul extern, cornos. Folosirea unui vehicul uleios și fricționarea locală favorizează absorbția. Pansamentele ocluzive ușurează pătrunderea prin piele. Lezarea pielii și inflamația măresc de asemenea absorbția. De regulă, aplicarea pe piele realizează *efecte locale*, dar în condițiile unei absorbții crescute pot apărea chiar reacții adverse cu caracter toxic.

1.2.2. DISTRIBUȚIA MEDICAMENTELOR ÎN ORGANISM

Medicamentele, ajunse în sînge, se distribuie în organism în funcție de proprietățile lor fizico-chimice și de diferiți factori fiziologici. Unele rămîn în majoritate *în sistemul vascular*, altele se distribuie *în compartimentul extracelular*, altele trec și *în celule*, distribuindu-se în toate cele 3 compartimente — intravascular, extracelular, intracelular. Distribuirea este fie uniformă, fie neuniformă, caracterizată prin acumularea în anumite țesuturi.

Suprafața mare a endoteliului capilar face ca moleculele liposolubile să treacă repede în țesuturi, traversînd prin difuziune membranele celulelor endoteliale. Existența spațiilor dintre celulele endoteliale, a porilor apoși de dimensiuni relativ mari, ca și presiunea hidrostatică a sîngelui, fac posibilă traversarea și de către mare parte din moleculele hidrosolubile — substanțele hidrosolubile cu greutate moleculară pînă la 50 000 pot trece prin spațiile apoase ale peretelui capilar (reprezentînd circa 2% din suprafața totală a acestuia). Macromoleculele pătrund însă lent și foarte limitat în țesuturi, fiind probabil transportate prin pinocitoză.

Ficatul, rinichii și creierul reprezintă situații de excepție. Capilarele ficatului și cele glomerulare sînt foarte permeabile. În *ficat*, sîngele vine în contact aproape direct cu celulele parenchimatoase, ceea ce ușurează schimburile și permite chiar macromoleculelor să părăsească cu ușurință vasele. Membrana *capilarelor glomerulare* este prevăzută cu pori largi, care permit filtrarea și trecerea în urină a moleculelor relativ mari (dar nu a macromoleculelor). Invers, în cazul *sistemului nervos central*, trecerea din sînge în țesut se face cu greutate, datorită așa-numitei *bariere hematoencefalice*, formată din celulele endoteliale, puțin permeabile, ale pereților capilari, la care se adaugă astrocitele, care se interpun ca niște manșoane protectoare; intervine, în plus, teaca mielinică, care întîrzie pătrunderea medicamentelor în substanța albă. În general, pot pătrunde în creier medicamentele liposolubile, dar difuzarea moleculelor polare, hidrosolubile — de exemplu penicilinele sau tubocurarina și alți compuși cuaternari de amoniu — este mult limitată. Anumite molecule polare pot traversa bariera hematoencefalică folosind mecanisme transportoare active specifice (pentru glucoză și alte hexoze, pentru aminoacizi și acizii carboxilici, respectiv pentru anumite medicamente analoage acestor compuși fiziologici). Compartimentul care cuprinde lichidul cefalorahidian este de ase-

menea înconjurat de o membrană lipofilă, formată din pereți endoteliali și celule epiteliale — *plexul coroid* — care reprezintă o barieră pentru trecerea medicamentelor. Plexul coroid posedă mecanisme transportoare active de eliminare a substanțelor polare. Permeabilitatea barierei hematoencefalice și a celei dintre sînge și lichidul cefalorahidian poate fi crescută în bolile inflamatorii ale creierului și în meningite.

Traversarea *placentei* se conformează regulilor generale ale trecerii prin membrane. Placenta la termen, subțiată, are o permeabilitate crescută și posedă sisteme transportoare, care ușurează trecerea medicamentelor de la mamă la făt. Particularitățile circulației fetale (cele două jumătăți ale inimii lucrează în paralel) fac ca echilibrul între țesuturile fetale și sîngele matern să se realizeze relativ lent.

Perfuzia țesuturilor cu sînge și *masa tisulară* sînt alți factori importanți pentru distribuție. Ficatul, rinichii, inima și creierul, organe cu circulație foarte bogată, primesc majoritatea cantității de medicament în primele minute de la injectarea intravenoasă. În mușchi, diferite viscere, piele, țesutul gras, echilibrarea concentrației medicamentului necesită un timp mai îndelungat, variind de la cîteva minute la cîteva ore. Medicamentul, care la început se acumulează într-un anumit țesut datorită transportului preferențial prin cantitatea mare de sînge, se poate *redistribui* ulterior către țesuturi mai sărac vascularizate, pe măsura recirculării sîngelui, pînă la realizarea unui echilibru stabil al concentrației în sînge și țesuturi.

Multe medicamente se *leagă,* mai mult sau mai puțin, de *proteinele plasmatice*. În forma legată ele nu pot difuza în țesuturi, deci sînt inactive și nu pot filtra glomerular, deci nu se elimină renal. În realitate, de multe ori, legarea de proteine nu limitează difuzarea tisulară și eliminarea, deoarece este un fenomen reversibil, foarte dinamic, forma liberă fiind în echilibru cu cea legată; pe măsura consumării moleculelor libere, medicamentul se desface de pe proteine, asigurînd un nivel constant de molecule libere. Cinetica poate fi influențată de procesul de legare numai atunci cînd sînt îndeplinite următoarele condiții:

— o proporție mare de molecule legate de proteine, care să depășească 80%, ceea ce corespunde stocării în plasmă a peste 26% din cantitatea totală de medicament (42%, 59% și 78% pentru proporții de legare de 90%, 95%, respectiv 98%);

— o distribuție limitată a medicamentului, ceea ce determină stocarea de cantități mari de plasmă;

— o afinitate pentru proteinele plasmatice superioară afinității pentru alte țesuturi, ceea ce asigură reținerea moleculelor în sînge.

Unele dintre medicamentele acide, mult ionizate în plasmă, îndeplinesc aceste condiții. Exemple sînt fenilbutazona sau warfarina (un anticoagulant cumarinic), care se fixează de albumina plasmatică în proporție de peste 98%, se distribuie limitat în țesuturi și au o afinitate superioară pentru proteinele plasmatice.

Cinetica acestor medicamente variază cu doza — de exemplu, pentru dozele terapeutice obișnuite fenilbutazona se fixează aproape în totalitate de proteinele plasmatice, persistînd timp de cîteva zile în plasmă, pe cînd dozele terapeutice mari, depășind capacitatea maximală de legare a albu-

minei, realizează o cantitate relativ mare de molecule libere în plasmă, care difuzează în cîteva ore în țesuturi și se elimină.

Categoria de medicamente de mai sus poate da naștere la fenomene de *competiție* pentru legarea de proteine, cu consecințe farmacocinetice și farmacodinamice. Deplasarea de pe proteine a moleculelor unui medicament de către moleculele altui medicament provoacă, în acest caz, creșterea concentrației formei libere în plasmă (prin deplasarea de pe proteine), scăderea concentrației sanguine totale (moleculele, devenite libere, trec în țesuturi, se elimină, se metabolizează) și creșterea efectului farmacologic (datorită numărului mare de molecule libere disponibile pentru locul de acțiune). Așa se explică de ce asocierea fenilbutazonei unui tratament cu anticoagulante cumarinice poate determina accidente hemoragice.

Moleculele medicamentelor slab acide pot intra în competiție, pentru sediile de legare de proteine, cu molecule endogene de același tip. În condiții de stres, cînd se produce o creștere importantă a acizilor grași în sînge, sau în timpul sarcinii, cînd crește mult cantitatea de hormoni steroizi sexuali, fixarea medicamentelor de proteinele plasmatice diminuează, fenomen ale cărui consecințe nu au fost încă studiate. Sulfamidele și fenilbutazona pot deplasa bilirubina de pe albumină, crescînd concentrația de bilirubină liberă pînă la niveluri cu potențial neurotoxic pentru nou-născut.

Unele medicamente se *acumulează* în anumite țesuturi. Acumularea poate fi determinantă pentru *efectul specific*, de exemplu morfina se acumulează în anumite formațiuni din creier, curarizantele se acumulează în plăcile terminale motorii, unde acționează. Alteori acumularea este fără legătură cu efectul, realizînd o simplă *depozitare* a medicamentului. Depozitarea poate fi o modalitate de terminare a efectului, sustrăgînd substanța activă de la locul de acțiune. Cînd legarea în țesuturi este reversibilă și moleculele sînt în echilibru cu cele din plasmă, scăderea concentrației plasmatice, ca urmare a epurării medicamentului, duce la mobilizarea depozitului, efectul biologic fiind astfel prelungit. Depozitarea are uneori consecințe toxice locale sau poate susține o intoxicație cronică. Exemple de substanțe care se depozitează în țesuturi sînt tiopentalul și alte medicamente liposolubile, care se depozitează în țesutul adipos, unde se dizolvă în grăsimile neutre, clorochina, care se depozitează în ficat, unde se leagă de ADN, tetraciclinele și plumbul, care se depozitează în oase, unde se adsorb pe cristalele osoase sau pătrund în acestea.

1.2.3. EPURAREA MEDICAMENTELOR DIN ORGANISM

Epurarea medicamentelor se face prin biotransformare metabolică și prin excreție.

1.2.3.1. BIOTRANSFORMAREA CA MODALITATE DE EPURARE

Biotransformarea poate contribui la terminarea acțiunii medicamentelor, pe de o parte provocînd modificări ale moleculelor care favorizează eliminarea, pe de alta diminuînd sau anulînd activitatea biologică.

Transformările metabolice ale medicamentelor implică *enzime microzomiale hepatice*. Acestea s-au dezvoltat probabil în cursul evoluției, ca un mecanism protector față de diferite toxice, mai ales alcaloizii ingerați odată cu alimentele vegetale. Intervin, de asemenea, *enzime nemicrozomiale* din ficat și alte țesuturi.

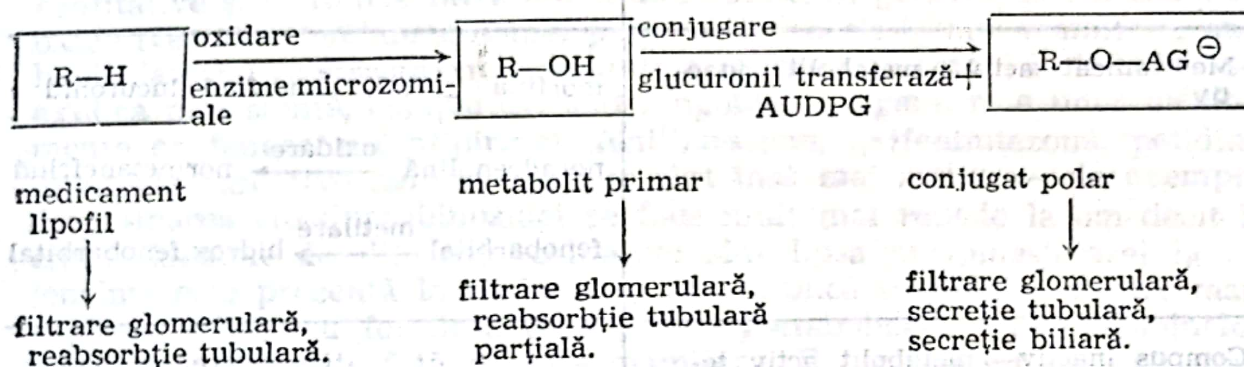


Fig. 5. — Schema generală de biotransformare a unui medicament (oxidat și glucuronoconjugat) și consecințele asupra procesului de eliminare.

Procesele de biotransformare se desfășoară după un anumit model, în una sau 2 faze. Sînt afectate predominant moleculele liposolubile, care trec prin membrane și ajung cu ușurință la enzimele metabolizante. Într-o primă fază se produc procese de oxidare, reducere și/sau hidroliză, cu formarea sau demascarea de grupări care, de regulă, *cresc polaritatea moleculei*. Într-o a doua fază au loc reacții de conjugare, medicamentul — prin gruparea sa polară — combinîndu-se cu un substrat endogen; consecutiv rezultă metaboliți intens polari.

Modificările chimice, suferite de moleculele de medicament prin metabolizare, determină de cele mai multe ori o *scădere a liposolubilității*, îngreunînd considerabil traversarea membranelor. Consecutiv, distribuirea tisulară se limitează și devine posibilă excreția — moleculele filtrate glomerular nu se mai reabsorb, rămînînd în urină, de asemenea pot fi eliminate prin secreție tubulară renală și prin secreție biliară (cu participarea unor mecanisme transportoare active).

Metabolizarea produce modificări diverse ale proprietăților biologice ale medicamentelor. De multe ori substanța este *bioinactivată* sau *biodetoxificată*, metaboliții, mai polari, mai puțin liposolubili, ajungînd mai greu la locul de acțiune, sau grupările chimice, responsabile de activitate, fiind modificate. Așa se întîmplă în cazul glucuronării morfinei sau hidroxilării fenobarbitalului. Uneori, prin metabolizare activitatea farmacologică se menține sau crește, apar noi proprietăți, crește toxicitatea; este posibil ca o substanță, inactivă ca atare, să devină activă farmacologic sau toxică. Exemple sînt acidul acetilsalicilic care prin hidroliză desface salicilatul, la fel de activ; codeina, care prin oxidare formează morfina, mai activă; fenacetina, care prin oxidare se transformă în paracetamol, mai activ; fenilbutazona, care prin oxidare dă naștere la 2 metaboliți — unul antireumatic, celălalt uricozuric —; proguanilul inactiv, care prin oxidare devine un antimalaric activ; mercaptopurina, care prin încorporarea într-un ribonucleotid capătă proprietăți citotoxice; parationul, inactiv, care oxidat formează paraoxon, insecticid foarte toxic. *Bioactivarea* sau *biotoxificarea*

TABELUL VII

CÎTEVA EXEMPLE PRIVIND CONSECINȚELE BIOLOGICE ALE BIOTRANSFORMĂRII

Modificarea activității	Medicamentul
Medicament activ → metabolit inactiv	morfină —conjugare→ morfină glucuronid noradrenalină —oxidare→ normetanefrină fenobarbital —metilare→ hidroxifenobarbital
Compus inactiv → metabolit activ terapeutic	6-mercaptopurină —conjugare→ 6-mercaptopurină ribonucleotid proguanil —oxidare→ derivat triazinic activ
Medicament activ → metabolit cu același efect terapeutic	acid acetilsalicilic —hidroliză→ salicilat
Medicament activ → metabolit cu efect terapeutic crescut	codeină —oxidare→ morfină fenacetină —oxidare→ paracetamol
Medicament activ → metabolit cu alt efect terapeutic	fenilbutazonă (uricozuric) —oxidare→ metabolit II
Medicament activ → metabolit toxic	mefenitoină —oxidare→ nirvanol
Compus inactiv → compus toxic	paration —oxidare→ paraoxon (insecticid)

se explică fie prin scăderea polarității unor molecule, fie prin demascarea unor grupări importante pentru activitatea biologică. Oxidarea microzomială poate forma compuși intermediari cu structură de epoxizi, foarte agresivi pentru țesuturi prin potențialul de a se lega covalent de macromolecule, cu consecințe toxice, necrozante, cancerigene. Aceasta este, probabil, explicația efectului necrozant hepatic al dozelor mari de paracetamol sau furosemid și a efectului cancerigen al unor hidrocarburi policiclice.

Procesele de biotransformare se produc, predominant, la nivelul ficatului. Medicamentele ajung în acest organ prin circulația generală sau, cînd se absorb din intestin, prin circulația portală. Unele substanțe sînt metabolizate în măsură atît de mare și atît de repede încît, administrate

oral, sînt inactivate în mare parte la prima trecere prin ficat, fiind ineficace pe această cale — de exemplu, nitraţii organici în doze mici sau lidocaina. La ineficacitate poate contribui şi metabolizarea de către flora intestinală şi de către mucoasa intestinului.

În comportarea metabolică faţă de medicamente există unele *deosebiri* cantitative şi calitative *între om şi alte specii*. În general, la om enzimele oxidative microzomiale sînt mai puţin active decît la alte mamifere, probabil datorită capacităţii mai slabe de a reduce citocromul P 450. Aceasta explică persistenţa, comparativ îndelungată, în organism, a unor medicamente ca fenazona (antipirina), fenilbutazona, oxifenbutazona, petidina. Enzimele oxidative nemitocondriale sînt însă mai active — de exemplu, dezaminarea citozinarabinozidei se face mult mai repede la om decît la cîini. Exemple de diferenţe calitative sînt lipsa atropinesterazei la om (enzima este prezentă la rozătoare), care explică toxicitatea relativ mare a alcaloidului, sau folosirea unor căi de metabolizare a catecolaminelor, întrucîtva deosebite faţă de alte mamifere. Deosebirile interspecii arată dificultatea de a transpune datele farmacocinetice de la animalele de laborator la om şi obligă cercetarea metabolizării medicamentelor la om.

Diferenţele interindividuale în procesele de biotransformare sînt mari — cele de ordin cantitativ pot varia de la 1 la 6, chiar mai mult; de exemplu, clorpromazina sau anticoagulantele cumarinice realizează concentraţii sanguine mult dispersate în jurul mediei, cînd se administrează în aceleaşi doze la mai multe persoane. Diferenţele între indivizi sînt controlate, în marea lor majoritate, poligenic şi au o distribuţie unimodală, încadrîndu-se într-o singură curbă Gaus. Există însă deosebiri de metabolizare pregnantă — cele responsabile de anumite reacţii idiosincrazice — care sînt controlate monogenic şi nu se încadrează în curba obişnuită a distribuţiei variabilităţii. Un exemplu este colinesteraza atipică, foarte puţin activă, care explică deficitul de inactivare, respectiv toxicitatea excesivă a suxametoniului la o proporţie mică de indivizi. Diferenţele interindividuale impun individualizarea tratamentului medicamentos şi grijă în dozare, făcînd uneori necesară chiar monitorizarea concentraţiei sanguine a substanţei administrate.

Vîrsta (cu referire îndeosebi la copii mici şi la bătrîni), *starea nutriţională, stările patologice*, ritmul circadian şi alte *bioritmuri* cu periodicitate mai lungă, pot modifica metabolismul medicamentelor, respectiv efectele lor.

Modificarea prin medicamente a proceselor de biotransformare se datoreşte alterării activităţii enzimelor metabolizante. Consecinţele variază în funcţie de sensul şi gradul modificării metabolizării, de eventuala existenţă a unor modalităţi de epurare alternative şi de activitatea biologică relativă a medicamentului şi a metaboliţilor săi.

Inhibiţia enzimelor metabolizante poate fi importantă clinic, considerînd că ea determină obişnuit o creştere a efectului şi a toxicităţii. Semnificaţia este mare mai ales atunci cînd fenomenul interesează o enzimă cu specificitate mică, deseori saturată la dozele terapeutice, cum este citocromul P 450. Această enzimă oxidantă poate fixa un număr mare de substraturi lipofile (la nivelul locului de legare principal, de tip I), ca şi compuşi ce se leagă direct de fierul hemic, ambele categorii de medicamente

(sau alte substanțe) fiind potențial inhibitori activi. Alți compuși sînt capabili să inhibe enzima prin distrugere.

Multe medicamente sau substanțe străine de organism, după o inhibiție inițială trecătoare, provoacă *inducția enzimelor metabolizante*. Acest proces are drept consecință modificarea metabolizării unor medicamente și a altor substanțe străine de organism, ca și a unor compuși endogeni. De asemenea unele medicamente își pot crește propria metabolizare.

Efectul inductor interesează enzimele microzomiale, mai ales pe cele din ficat, este dependent de doză (de cele mai multe ori) și persistă pînă la dispariția substanței provocatoare din organism, după care procesul de metabolizare revine lent la valorile normale. Pentru realizarea unui efect maximal este necesară administrarea de doze multiple.

Enzimele interesate, intensitatea inducției și evoluția ei în timp variază cu substanța inductoare. Se disting cel puțin 3 tipuri de inductori enzimatici. *Inducția de tip fenobarbital*, cea mai obișnuită, este caracterizată prin creșterea nivelului citocromului P 450 și a $NADPH_2$-citocrom C reductazei, ca urmare a derepresiei transcripției ADN—ARN în nucleu și posibil a stabilizării lizozomiale. Efectul inductor are spectru larg, afectînd metabolizarea unei varietăți mari de medicamente și metaboliți. *Inducția de tip spironolactonă* provoacă creșterea $NADPH_2$-citocrom C reductazei, iar cea de *tip 3-metilcolantren* produce o formă modificată a citocromului P 450, cu altă specificitate de substrat.

1.2.3.2. EXCREȚIA MEDICAMENTELOR

O altă modalitate de epurare din organism este excreția medicamentelor, neschimbate sau sub formă de metaboliți. Excreția se face în principal de către rinichi, prin urină. Uneori pot fi semnificative excreția biliară, excreția intestinală și cea prin plămîni. Eliminarea prin salivă, prin lapte și prin piele sînt cantitativ minore, deși pot avea importanță pentru anumite medicamente sau toxice.

Excreția renală implică, în proporții diferite, 3 procese: *filtrarea glomerulară, reabsorbția tubulară* și *secreția tubulară*.

Capilarele glomerulare, foarte permeabile, filtrează majoritatea medicamentelor, cu excepția compușilor macromoleculari. Trecerea moleculelor în urina primară este în funcție de cantitatea de plasmă filtrată (exprimată prin *clearance*-ul inulinei sau creatininei, a cărui valoare este de 120—130 ml/min) și de măsura în care medicamentul se leagă de proteinele plasmatice.

Procesul de reabsorbție tubulară constă în trecerea medicamentului din urina primară, prin epiteliul tubular, către interstițiu și sînge. Reabsorbția este un fenomen pasiv, de difuziune prin membrane. Substanțele liposolubile difuzează cu repeziciune și se reabsorb, ionii și moleculele polare nu pot difuza și rămîn în urină. Procesul de metabolizare, crescînd polaritatea, favorizează eliminarea urinară.

Un factor important pentru reabsorbția compușilor disociabili este pH-ul urinar. Acidifierea urinei crește disocierea și favorizează eliminarea substanțelor bazice, iar alcalinizarea sa crește disocierea și favorizează eliminarea substanțelor acide.

Unele medicamente sînt eliminate prin secreție tubulară activă. Există un sistem de transport pentru acizii organici (anioni), care funcționează pentru medicamentele acide, inclusiv metaboliții conjugați și altul pentru bazele organice (cationi), care funcționează pentru medicamentele bazice. Medicamentele aparținînd uneia sau alteia din cele două grupe pot intra în competiție pentru secreția tubulară, micșorîndu-și eliminarea.

Starea funcțională a rinichiului poate influența considerabil procesul de eliminare. În cazul medicamentelor eliminate practic în întregime prin rinichi, eliminarea scade lent odată cu diminuarea filtrării glomerulare, pînă la valoarea critică a *clearance*-ului creatininei de 10—20 ml/min, sub care eliminarea scade marcat.

Medicamentele și metaboliții se pot *excreta prin bilă*, folosind mecanisme transportoare active — un sistem transportor pentru acizii organici, inclusiv pentru metaboliții glucuronoconjugați, altul pentru bazele organice și un al treilea pentru anumiți steroizi și glicozide tonicardiace. În general, compușii secretați au greutate moleculară mai mare de 300. Există posibilitatea competiției între diferiți acizi organici sau între baze pentru sistemul transportor. Dintre medicamentele care se elimină prin bilă în măsură semnificativă sînt: hormonii steroidieni, eritromicina, lincomicina, rifampicina, tetraciclinele, digitoxina, chinina, tubocurarina, vinblastina. Prezența în bilă are uneori importanță terapeutică — de exemplu, pentru antibiotice în infecțiile biliare. Diminuarea sau oprirea fluxului biliar poate determina acumularea unor medicamente care se elimină prin bilă.

Parte dintre substanțele care ajung în intestin cu bila se reabsorb și intră în *ciclul enterohepatic*, menținîndu-se în organism timp îndelungat. Fenomenul este valabil îndeosebi pentru metaboliții glucuronoconjugați, care sînt de multe ori hidrolizați de către enzimele mucoasei și florei intestinale, recăpătîndu-și liposolubilitatea și potențialul de a reabsorbi.

Excreția prin salivă se face prin difuziune și este cantitativ lipsită de importanță. Deoarece unele medicamente realizează în salivă concentrații asemănătoare celor din plasmă, ele se pot doza în salivă, atunci cînd recoltarea sîngelui prezintă dificultăți.

Excreția prin lapte se face tot prin difuziune. Ea poate fi importantă prin consecințele asupra sugarului.

Eliminarea pulmonară predomină pentru substanțele volatile sau gazoase, mai ales anestezicele generale. Trecerea din sînge în aerul alveolar este rapidă cînd solubilitatea în sînge este mică (de exemplu, pentru protoxidul de azot) și lentă cînd solubilitatea este relativ mare (de exemplu, pentru eter).

Eliminarea prin piele, sub formă dizolvată în secreția sudorală sau legată de celulele cornoase și fanerele care se pierd, nu este, de regulă, semnificativă cantitativ. Ea poate fi importantă terapeutic în cazuri speciale — de exemplu, eficacitatea griseofulvinei în micozele cutanate este în funcție de depozitarea și eliminarea odată cu celulele cornoase și fanerele. De asemenea poate prezenta importanță toxicologică — arsenicul, mercurul sînt detectabile în păr timp îndelungat după moartea prin intoxicație.

1.3. FARMACOCINETICA

Farmacocinetica cuantifică şi modelează mişcarea medicamentelor în organism. Principalul indicator farmacocinetic este concentraţia substanţei medicamentoase în plasmă, urmărită în timp. Datele experimentale introduse în ecuaţii matematice permit evaluarea dinamicii medicamentelor în diferitele compartimente ale organismului, în cadrul unor modele cinetice. Consecutiv pot fi anticipate cu aproximaţie concentraţiile şi dinamica acestora în ţesuturile ţintă, unde se exercită acţiunea biologică, ceea ce are implicaţii terapeutice şi toxicologice majore. Cunoaşterea datelor farmacocinetice, alăturată observaţiei clinice competente, permite stabilirea, în mod ştiinţific, a căilor de administrare şi schemelor de dozare optimale.

1.3.1. PARAMETRII FARMACOCINETICI

Medicamentele, administrate oral (respectiv injectate subcutanat sau intramuscular), ajung în măsură mai mare sau mai mică la locul de acţiune. *Biodisponibilitatea* măsoară proporţia de medicament disponibil pentru acţiune. Aceasta se apreciază practic prin procentul sau fracţia din cantitatea de medicament administrat oral, care ajunge în sînge. Ea se calculează astfel:

$$Bd(\%) = \frac{C_{po}}{C_{piv}} \cdot 100$$

în care Bd notează biodisponibilitatea, iar C_{po} şi C_{piv} concentraţiile plasmatice după administrarea orală, respectiv după injectarea intravenoasă a aceleiaşi doze. O altă modalitate de calcul foloseşte aria de sub curba concentraţiei plasmatice în funcţie de timp, notată ASC (o — pentru calea orală, iv — pentru injectarea intravenoasă):

$$Bd(\%) = \frac{ASC_o}{ASC_{iv}} \cdot 100$$

Valori mici ale biodisponibilităţii arată, de obicei, o absorbţie incompletă. Aceasta se poate datora proprietăţilor fizico-chimice intrinseci ale moleculei, formei farmaceutice necorespunzătoare, tranzitului intestinal prea rapid sau unor modificări patologice ale mucoasei digestive. De asemenea poate interveni biotransformarea medicamentului în intestin sau la prima trecere prin ficat.

Ajunse în sînge, medicamentele se leagă, în măsură diferită, de proteinele plasmatice. *Procentajul de medicament legat de proteinele plasmatice,* la concentraţiile terapeutice, este un alt parametru farmacocinetic important, prin influenţa pe care o poate exercita asupra procesului de distribuire, cunoscut fiind că complexul medicament-macromoleculă nu este difuzibil. Stările de hipoproteinemie (mai ales în bolile hepatice), ca şi anumite tulburări metabolice care micşorează capacitatea de legare (de exemplu uremia), pot diminua considerabil procentul formei legate.

Distribuția în organism se apreciază prin *volumul aparent de distribuție* (Vd), adică volumul total de lichid în care s-a dizolvat medicamentul, așa cum rezultă din concentrația sa în plasmă. El se calculează astfel:

$$Vd = \frac{D}{C_0}$$

în care D notează doza administrată (de regulă pe cale intravenoasă) exprimată în mg, iar C_0 — concentrația plasmatică inițială (obținută prin extrapolare), exprimată în mg/l. Volumul de distribuție se exprimă în litri sau l/kg. Cînd valoarea volumului de distribuție este de circa 3 l (0,04 l/kg), ceea ce corespunde celor 3 l de plasmă circulantă, distribuția s-a făcut în lichidul vascular. Valori în jurul a 12 l (0,17 l/kg) arată distribuirea extracelulară, iar valori aproximativ 41 l (0,58 l/kg) arată că distribuția s-a făcut în întreaga apă din organism. Semnificația volumului de distribuție este relativă, deoarece presupune o distribuire uniformă, respectiv concentrații egale în toate compartimentele, ceea ce, de multe ori nu corespunde realității. Legarea de macromolecule și depozitarea medicamentelor în diferite țesuturi complică interpretarea și explică cifrele care depășesc valorile compartimentelor lichidiene.

Medicamentele sînt epurate prin metabolizare și/sau eliminare. *Clearance*-ul unui medicament reprezintă volumul de plasmă epurat de medicament în unitatea de timp. Valorile se redau în ml/min, raportînd eventual la greutatea corporală. *Clearance*-ul poate fi exprimat prin 2 tipuri de relații:

$$Cl = k_e \cdot Vd \quad \text{sau} \quad Cl = \frac{D}{ASC}$$

în care Cl — notează *clearance*-ul plasmatic, k_e — constanta de epurare (proprie medicamentului), Vd — volumul aparent de distribuție, D — doza administrată, ASC — aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp.

Clearance-ul *plasmatic* reprezintă suma *clearance*-urilor celor două mari procese de epurare — metabolizarea și excreția — realizate în principal de către ficat și rinichi. *Clearance*-ul *ficatului* și *clearance*-ul *rinichiului* (eventual al altor organe) arată eficiența cu care organul respectiv epurează plasma de medicament. Aceste *clearance*-uri sînt în funcție de *clearance*-ul intrinsec (Cl_{int}), adică de capacitatea maximă intrinsecă organului de a îndepărta medicamentul din plasmă și de perfuzia cu sînge a organului (Q):

$$Cl_{org} = Q\left(\frac{Cl_{int}}{Q + Cl_{int}}\right)$$

Clearance-ul *organului* este independent de circulație, atunci cînd *clearance*-ul intrinsec este mult mai mic decît aportul de sînge și depinde critic de fluxul sanguin, atunci cînd *clearance*-ul intrinsec depășește mult aportul de sînge.

Timpul de înjumătățire biologic este timpul necesar scăderii la jumătate a concentrației unui medicament în plasmă. Există și alte accepțiuni ale acestui parametru, care se referă la cantitatea totală de medicament din organism sau la durata efectului biologic.

Timpul de înjumătățire biologic (plasmatic) este în funcție de volumul de distribuție și de procesul de epurare. El se exprimă prin relațiile:

$$t\,1/2 = \frac{0{,}693\ Vd}{Cl} \quad \text{sau} \quad \frac{0{,}693}{k_e}$$

din care rezultă că este direct proporțional cu volumul de distribuție (cu cît distribuția este mai largă cu atît epurarea se face mai lent) și invers proporțional cu *clearance*-ul plasmatic.

Concentrația plasmatică a medicamentelor este corelată mai îndeaproape decît doza administrată cu eficacitatea terapeutică și reacțiile toxice. Ea exprimă direct disponibilul de medicament pentru acțiune, eliminînd eventualele interferențe de ordin farmaceutic sau farmacocinetic (dependente de medicament, forma farmaceutică, calea de administrare și absorbția, particularitățile de metabolizare etc.). Monitorizarea concentrației în plasmă poate fi necesară pentru medicamentele cu un indice terapeutic mic și/sau cu variații mari de disponibilitate, atunci cînd eficacitatea este greu de apreciat clinic, cînd bolnavul nu cooperează, ca și în condițiile care favorizează acumularea — în insuficiența hepatică sau insuficiența renală. Principalele medicamente pentru care urmărirea concentrației plasmatice s-a dovedit utilă sînt: digoxina, fenitoina și alte antiepileptice, antibioticele aminoglicozidice (la bolnavii cu insuficiență renală). Ajustarea dozei pentru a realiza concentrația cunoscută ca eficace permite obținerea efectului terapeutic și evită reacțiile adverse toxice.

Trebuie ținut seama că efectul biologic depinde în realitate de concentrația în țesutul țintă, la locul de acțiune, concentrația plasmatică fiind numai o reflectare aproximativă și relativă a acesteia. Corelarea cu efectul este valabilă numai după realizarea echilibrului între concentrația plasmatică și cea tisulară. Deoarece medicamentul persistă, de regulă, mai

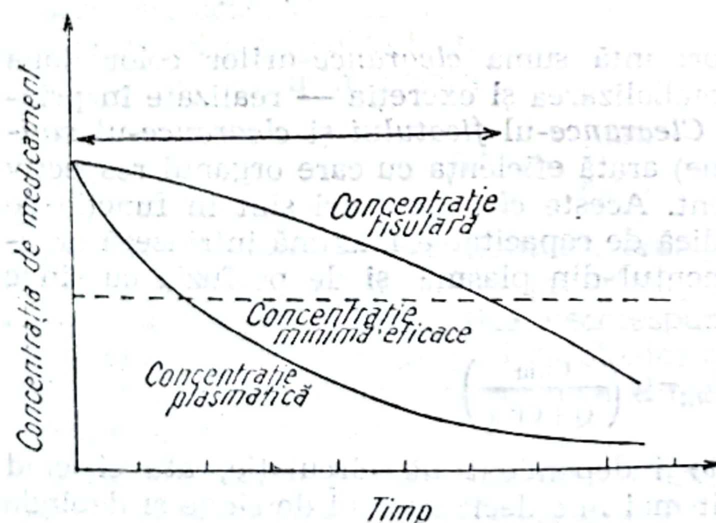


Fig. 6. — Evoluția în timp a concentrației plasmatice, a concentrației tisulare (la locul de acțiune) și a efectului, după oprirea medicației (schematic).

îndelungat în țesuturi, durata efectului este mai mare decît timpul concentrației plasmatice eficace. De asemenea trebuie avută în vedere reactivitatea farmacodinamică, dependentă de substratul acționat de către medicament și de individualitatea fiziologică sau fiziopatologică a bolnavului tratat.

Un ultim parametru farmacocinetic este reprezentat de *excreția medicamentului sub formă neschimbată pe cale renală* (sau pe alte căi). Aceasta se exprimă ca procente din doza administrată pe cale intravenoasă (cînd administrarea se face oral trebuie făcută corectarea ce decurge din disponibilitate). Cunoașterea măsurii în care se face eliminarea sub formă neschimbată este importantă în condițiile insuficienței organului de eliminare — respectiv a rinichiului — permițînd aprecierea riscului de acumulare.

1.3.2. TIPURILE DE CINETICĂ ȘI MODELELE COMPARTIMENTALE

Procesele determinante pentru concentrația sanguină (respectiv tisulară) se desfășoară după 2 tipuri cinetice: *cinetica de ordinul 0*, caracterizată printr-un ritm constant, independent de cantitatea de medicament și *cinetica de ordinul I*, exponențială, al cărui ritm este dependent de cantitatea de medicament, fiind direct proporțional cu aceasta.

Absorbția se conformează unei cinetici de ordinul I, o proporție fixă din cantitatea totală la dispoziția absorbției pătrunzînd în organism pe unitatea de timp, atunci cînd preparate farmaceutice obișnuite se administrează oral sau se injectează subcutanat sau intramuscular. Curba absorbției este caracterizată printr-o *constantă a ritmului de absorbție* (proprie medicamentului) și, direct legat de aceasta, prin *timpul de înjumătățire prin absorbție,* adică timpul necesar scăderii la jumătate a cantității totale de medicament la dispoziția procesului de absorbție.

Modul de administrare care asigură riguros un ritm constant de pătrundere a medicamentului în organism, deci o cinetică de ordinul 0, este perfuzia intravenoasă continuă, cu debit constant. Absorbția cu o cinetică de ordinul 0 se poate realiza, cu aproximație, și prin folosirea de preparate retardate sau de depozit (administrate oral, injectate subcutanat sau intramuscular, introduse sub piele sub formă de pelete), prin aplicarea unei cantități mari de unguent pe piele sau prin inhalarea de gaze anestezice.

Epurarea se face, de regulă, după o cinetică exponențială, de ordinul I, interesînd o proporție fixă din cantitatea totală de medicament, pe unitatea de timp. Eliminarea prin filtrare și difuziune se conformează acestui tip de cinetică, fiecare moleculă avînd a probabilitate constantă de a fi eliminată într-un timp dat; ritmul de epurare sumează probabilitatea de epurare a numărului total de molecule prezente. Eliminarea prin transport activ, atunci cînd mecanismul transportor este nesaturat la concentrația dată, ca și biotransformarea, atunci cînd capacitatea de metabolizare enzimatică este nelimitată, se face tot după o cinetică de ordinul I. Scăderea exponențială a cantității de medicament din plasmă, ca urmare a epurării, este caracterizată printr-o *constantă de epurare* (proprie medicamentului):

$$k_e = \frac{\ln 2}{t\ 1/2} \text{ sau } k_e = \frac{0{,}693}{t\ 1/2}$$

și prin timpul de înjumătățire respectiv:

$$t\,1/2=\frac{0{,}693}{k_e}$$

În condițiile epurării exponențiale durata menținerii unei concentrații de medicament eficace terapeutic crește cu logaritmul cantității din organism. Corespunzător, mărirea geometrică a dozei provoacă o creștere aritmetică a duratei concentrației eficace. Epurarea este practic terminată (93,75%) după o perioadă de 4 ori mai mare decît timpul de înjumătățire.

Epurarea constantă, după o cinetică de ordinul 0, este o situație de excepție, care apare atunci cînd mecanismul de epurare — sistem transportor care deservește excreția tubulară renală sau excreția biliară, sistem enzimatic ce asigură metabolizarea — este saturat. Aceasta se poate datora capacității limitate a mecanismului de epurare — de exemplu metabolizarea etanolului.

Un număr mic de medicamente realizează, la dozele terapeutice mari, concentrații care depășesc capacitatea de epurare. În acest caz, în funcție de doză, cinetica trece de la ordinul I la ordinul 0 — așa-numita *cinetică intermediară, Michaelis-Menten* — timpul de înjumătățire fiind mai mare pentru dozele mari (care depășesc capacitatea de epurare). Asemenea situații, descrise pentru salicilați, fenitoină și dicumarol, fac dificilă mînuirea terapeutică, mici creșteri de doză determinînd, într-o anumită zonă critică creșteri mari ale concentrației plasmatice, respectiv ale efectului biologic.

Introducerea datelor obținute experimental, privind concentrațiile realizate de medicamente, în ecuații matematice, presupune crearea unor modele corespunzătoare compartimentelor prin care circulă moleculele de medicament. Aceste compartimente teoretice nu se suprapun formațiunilor anatomice, ci reprezintă numai *modele compartimentale* cu bază fiziologică, care explică și pot prezice științific comportarea farmacocinetică.

Modelul monocompartimental consideră că organismul formează un singur compartiment, incluzînd sîngele și țesuturile, în care distribuția se face foarte repede. Epurarea este, în acest caz, singurul factor care determină scăderea concentrației. Ea se reflectă printr-o ecuație corespunzătoare diminuării liniare a concentrației plasmatice (reprezentată semilogaritmic), în funcție de timp, în condițiile cineticii obișnuite, de ordinul I:

$$\log C=\log C_o-k_e t \log e$$

în care C notează concentrația, C_o — concentrația inițială (extrapolată la timpul 0), k_e — constanta de epurare și t — timpul. Considerînd situația particulară cînd concentrația scade la jumătate din valoarea inițială, ecuația permite calculul constantei de eliminare folosind timpul de înjumătățire: $k_e=0{,}693/t\,1/2$.

Modelul bicompartimental se potrivește pentru multe medicamente. El include un compartiment central, în care pătrunde substanța administrată (pe cale intravenoasă) și din care se face difuzarea și eliminarea

(epurarea) și un compartiment periferic, în care substanța difuzează venind din compartimentul central și care este în interschimb cu acesta. Compartimentul central figurează plasma din vase și anumite țesuturi, în care pătrunderea se face repede și care diferă cu medicamentul — de exemplu, întreg spațiul extracelular pentru acidul acetilsalicilic sau

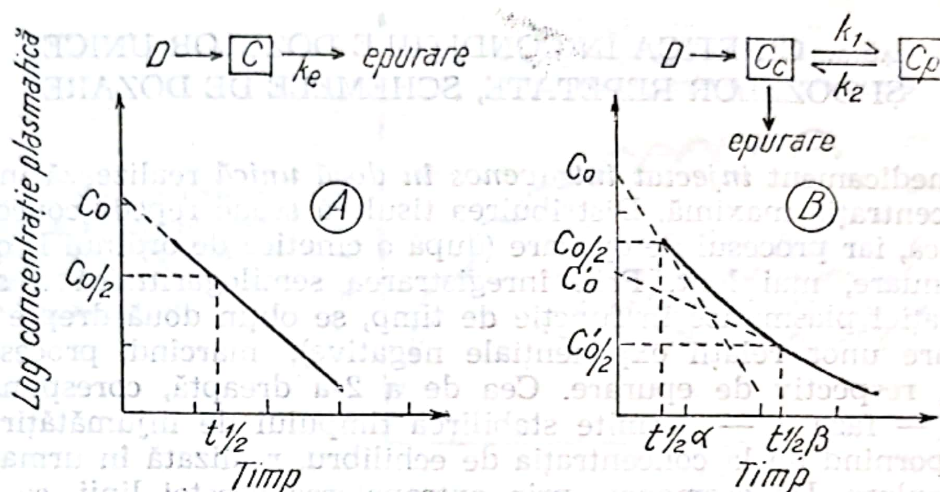


Fig. 7. — Cinetica monocompartimentală (A) și bicompartimentală (B); D = doză (cantitatea administrată); C = compartiment unic; C_c = compartiment central; C_p = compartiment periferic; k_e = constantă de epurare (eliminare); C_o = concentrație inițială; t 1/2 α = timp de înjumătățire primar; t 1/2 β = timp de înjumătățire secundar.

creierul pentru amfetamină. Compartimentul periferic reprezintă restul țesuturilor. Relația care exprimă concentrația medicamentului în compartimentul central este:

$$C_c = A_1 e^{-\alpha t} + A_2 e^{-\beta t}$$

în care C_c notează concentrația, A_1 și A_2 sînt constante (proprii medicamentului), iar α și β sînt constante de *clearance*. Constanta alfa desemnează partea inițială a curbei de scădere a concentrației, *faza alfa*, și corespunde procesului de difuzare, relativ rapid. Constanta beta desemnează ultima parte a curbei, *faza beta*, și corespunde procesului de epurare, comparativ lent. Aceste constante arată că, în condițiile modelului bicompartimental, concentrația plasmatică scade biexponențial, existînd un *timp de înjumătățire primar*, al fazei alfa, determinat de viteza difuzării tisulare și un *timp de înjumătățire secundar*, al fazei beta, determinat de epurare. Prin timp de înjumătățire plasmatic se înțelege acest timp de înjumătățire secundar, care ilustrează procesul de epurare.

Cînd medicamentul se administrează oral, comportamentul farmacocinetic este complicat prin procesul de absorbție. În acest caz în modelul bicompartimental se include un compartiment suplimentar, cuprinzînd volumul din care se face absorbția. Deoarece absorbția și distribuția se suprapun, evaluarea cineticii distribuției nu este posibilă.

Modele multicompartimentale complicate se folosesc rareori pentru a evidenția cinetica în anumite țesuturi. Ele sînt necesare pentru anumite substanțe cu indice terapeutic mic, care necesită scheme de tratament foarte riguroase — de exemplu, medicamentele citotoxice utilizate ca antineoplazice.

1.3.3. CINETICA ÎN CONDIȚIILE DOZELOR UNICE ȘI DOZELOR REPETATE, SCHEMELE DE DOZARE

Un medicament *injectat intravenos în doză unică* realizează instantaneu concentrația maximă. Distribuirea tisulară scade repede concentrația plasmatică, iar procesul de epurare (după o cinetică de ordinul I) o scade, în continuare, mai lent. Prin înregistrarea semilogaritmică a scăderii concentrației plasmatice în funcție de timp, se obțin două drepte (corespunzătoare unor relații exponențiale negative), marcînd procesele de difuzare, respectiv de epurare. Cea de a 2-a dreaptă, corespunzătoare epurării — faza β — permite stabilirea timpului de înjumătățire plasmatică, pornind de la concentrația de echilibru, realizată în urma distribuției tisulare. De asemenea, prin extrapolarea acestei linii, se deduce concentrația plasmatică (ipotetică) la timpul 0. Raportarea dozei la această concentrație stabilește valoarea volumului aparent de distribuție.

Cînd substanța se administrează *pe altă cale decît cea intravenoasă*, intervine procesul de *absorbție*. Viteza de absorbție variază cu calea de administrare și cu medicamentul. Timpul pînă la realizarea concentrației eficace și a concentrației maxime depinde de viteza de absorbție. Valoarea concentrației maxime se apropie de cea obținută prin injectarea intravenoasă, cînd absorbția se face repede (comparativ cu eliminarea din plasmă) și scade, pe măsură ce absorbția este mai lentă. Timpul de menținere a concentrației eficace este mai lung, deoarece cantitatea eliminată este în parte înlocuită prin cea absorbită.

Multe medicamente *se administrează repetat*. Cînd intervalul dintre doze este mare, sau cînd epurarea se face repede, substanța dispare în întregime înaintea administrării dozei următoare. Cînd intervalul dintre doze este mai mic decît cel corespunzător epurării totale, substanța se *acumulează*. Ritmul acumulării scade progresiv (deoarece, dacă epurarea se face conform cineticii de ordinul I, cantitatea epurată crește odată cu creșterea cantității totale din organism). Cînd cantitatea administrată devine egală cu cea epurată în unitatea de timp, se realizează un nivel de echilibru.

În condițiile acumulării, concentrația plasmatică crește exponențial pînă se stabilizează în platou. Parametrii importanți sînt:

— timpul necesar realizării platoului;
— valoarea concentrației în platou;
— fluctuațiile consecutive fiecărei doze.

Conform *„principiului platoului“*, deplasarea către starea de echilibru depinde exclusiv de ritmul de epurare. Constanta vitezei de realizare a platoului este egală cu constanta vitezei de epurare, k_e, iar jumătatea timpului necesar instalării stării de echilibru este egală cu timpul

de înjumătățire a concentrației plasmatice. Platoul este atins după o perioadă de aproximativ 4 ori mai mare decît timpul de înjumătățire (perioadă care corespunde epurării totale). Pentru propranolol, de exemplu, care are timpul de înjumătățire de 3,9 ore, concentrația plasmatică se stabilizează în platou după aproximativ 16 ore, iar pentru digitoxină,

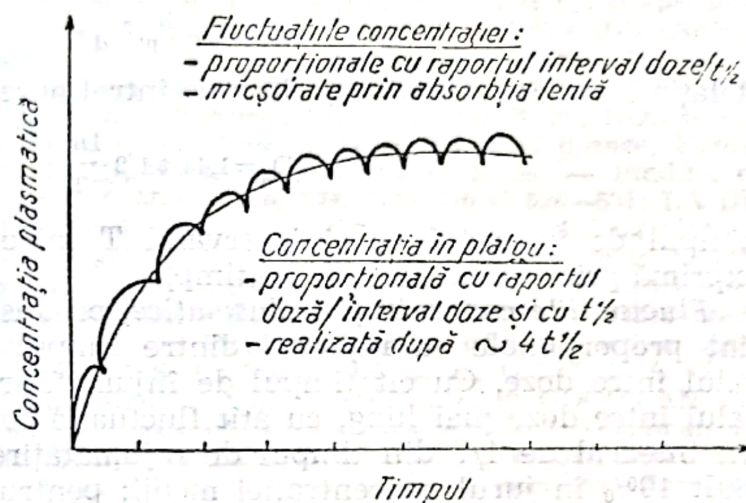


Fig. 8. — **Reprezentarea schematică a procesului de acumulare în condițiile administrării repetate a medicamentelor.**

care are timpul de înjumătățire de 6,8 zile, platoul se realizează după aproximativ 28 de zile.

Concentrația în platou (C_{pt}) depinde de doza administrată odată, corectată pentru proporția absorbită (fD), de intervalul între doze (T), de timpul de înjumătățire și de volumul aparent de distribuție:

$$C_{pt} = 1{,}44 \; t\,1/2 \; \frac{fD}{V_d T}$$

Cantitatea totală de medicament în organism după realizarea platoului este de 1,44 ori mai mare decît doza administrată într-o perioadă corespunzătoare timpului de înjumătățire. De exemplu, dacă se administrează zilnic 0,2 mg digitoxină, tonicardiac cu timp de înjumătățire de aproximativ 7 zile, cantitatea în organism corespunzătoare platoului este de: $1{,}44 \times 0{,}20 \times 7 = 2$ mg.

Schema de dozare urmărește realizarea, prin acumulare, a concentrației eficace de medicament și menținerea acesteia în condiții optime pentru bolnav. Pentru a menține în platou nivelul concentrației terapeutice, se administrează, pe unitatea de timp, o cantitate de medicament egală cu cea epurată în perioada respectivă (ținînd seama de proporția fixă de epurare pentru cinetica de ordinul I). Această cantitate — *doza de întreținere* (D_i) — depinde de concentrația în platou (C_{pt}), de *clearance* (Cl) și de proporția de medicament absorbită (f):

$$D_i = C_{pt} \; \frac{Cl}{f}$$

Dacă, în cazul medicamentelor epurate lent, se administrează de la început doza de întreținere, concentrația eficace se obține tîrziu (conform principiului platoului). În aceste condiții este necesar, de multe ori, să

se folosească la început doze mari, deci să se instituie un tratament de atac, în scopul realizării mai rapide a concentrației eficace, după care se trece la dozele de întreținere, care mențin concentrația eficace în platou. *Doza de atac* totală (D_a), sau *doza de încărcare*, este direct proporțională cu concentrația plasmatică în platou, necesară efectului terapeutic, și cu volumul de distribuție:

$$D_a = C_{pt} V_d$$

Relația între doza de atac și doza de întreținere este:

$$D_a = 1{,}44\ t\,1/2\ \frac{D_i}{T}$$

(timpul de înjumătățire și intervalul T între dozele de întreținere se exprimă prin aceeași unitate de timp).

Fluctuațiile concentrației plasmatice, produse de fiecare doză în parte, sînt proporționale cu raportul dintre timpul de înjumătățire și intervalul între doze. Cu cît timpul de înjumătățire este mai scurt și intervalul între doze mai lung, cu atît fluctuația concentrației este mai mare. Un interval de 1/7 din timpul de înjumătățire asigură fluctuații de cel mult 10% în jurul concentrației medii; pentru un interval egal cu timpul de înjumătățire concentrația plasmatică maximă este dublă decît cea minimă.

În condiții clinice *intervalul dintre doze* trebuie astfel ales încît fluctuațiile să nu scadă concentrația sub nivelul eficace și să nu o crească la cel toxic. În general intervalul nu trebuie să fie mai mare decît timpul de înjumătățire. În unele cazuri, medicamente cu un timp de înjumătățire scurt se pot administra la intervale mai lungi, pentru comoditatea bolnavului. Astfel, de exemplu, în cazul penicilinei G, care are un timp de înjumătățire de 1,5 ore (la adult), injecțiile se fac la intervale de 3—6 ore, dozele relativ mari folosite asigurînd eficacitatea terapeutică, fără risc toxic. Pentru alte substanțe, cu timp de înjumătățire scurt, sînt mai avantajoase preparatele retard, care realizînd o absorbție lentă se pot administra la intervale mai lungi.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION — The bioavailability of drug products, Washington, 1978; ARIENS E. J. — Drug design, Academic Press, New York, 1971; ATKINSON A. J. Jr., KUSHNER W. — Clinical pharmacokinetics, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1979, *19*, 105; BEDELEANU D., KORY M. — Metabolismul medicamentelor, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1976; BENET L. Z., SHEINER L. B — Design and optimisation of dosage regimens, pharmacokinetic data, în GOODMAN and GILMAN's — The pharmacological basis of therapeutics (sub red. Goodman L., Gilman A.), ed. a VI-a, Ed. Macmillan, New York, 1980, p. 1—27; CIOCÂNELEA V. — Tehnica farmaceutică, Ed. Didactică, București, 1974; COHEN I., MEYNIEL G. (sub red.) — Pharmacologie générale, în Pharmacologie clinique (sub red. GIROUD J. P., MATHÉ G., MEYNIEL G.), vol. 1, Expansion Scientifique, Paris, 1977, p. 30—90 și 119—165; CREASEY W. A. — Drug disposition in humans, Oxford University Press, 1979; CURRY S. H. — Drug disposition and pharmacokinetics, ed. a II-a, Ed. Blackwell, Oxford, 1977; DOBRESCU D. — Probleme actuale privind absorbția medicamentelor. Transportul medicamentelor în sînge și difuziunea lor în țesuturi. Biotransformarea medicamentelor. Eliminarea medicamentelor din or-

ganism, *Practica Farm.*, 1971, 1, 3; 2, 3; 3, 3; DAVIES D. S., PRICHARD B. N. C. — Biological effects of drugs in relation to their plasma concentrations, Ed. Macmillan, Londra, 1973; DRAYER D. E. — Pathways of drug metabolism in man, *Med. Clin. N. Amer.*, 1974, *58*, 297; FELDMAN S. — Drug distribution, *Med. Clin. N. Amer.*, 1974, *58*, 917; GIBALDI M., PERRIER D. — Pharmacokinetics, Ed. Marcel Decker, New York, 1975; GILLETTE J. R., DAVIS D. C., SASAME H. A. — Cytochrome P 450 and its role in drug metabolism, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1972, 12, 57; GOLDSTEIN A., ARONOV L., KALMAN S. M. — Principles of drug action, Ed. Wiley, New York, 1974; GRECU D., MONCIU D. — Polimorfismul și activitatea medicamentelor, Ed. medicală, București, 1975; GREENBLATT D. J., KOCH-WESER J. — Drug therapy: clinical pharmacokinetics, *New Engl. J. Med.*, 1975, *293*, 702 și 964; KEBERLE H. — Physico-chemical factors of drugs affecting absorbtion, distribution and excretion, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, 1971, 29, supl. 3, 30; KOCH-WESER J. — The serum level approach to individualisation of drug dosage, *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 1975, 9, 1; KOCH-WESER J., SELLERS E. M. — Binding of drugs to serum albumin, *New Engl. J. Med.*, 1976, *294*, 311—316 și 526—531; LA DU B. N., MANDEL H. C., WAY E. L. (sub red.) — Drug metabolism and drug disposition, Williams Wilkins, Baltimore, 1971; LEUCUȚA S. E. — Introducere în biofarmacie, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1975; LEUCUȚA S. E., POP R. — Farmacocinetica în faza I a cercetării terapeutice a noilor substanțe medicamentoase, *Viața med.*, 1980, 12, 531; LEVY G., GIBALDI M. — Pharmacokinetics of drug action, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1972, *12*, 85; MAYER S. E., MELMON K. L., GILMAN A. G. — The dynamics of drug absorbtion, distribution and elimination, în GOODMAN and GILMAN's — The pharmacological basis of therapeutics (sub red. Goodman L., Gilman A.), ed. a VI-a, Ed. Macmillan, New York, 1980, p. 1—27; MUȘEȚEANU CR., BONCIOCAT N. — Farmacocinetica și importanța ei în terapeutică, *Farmacia (Buc.)*, 1970, 3, 129; NOTARI R. E. — Biopharmaceutics and pharmacokinetics, ed. a II-a, Ed. Marcel Dekker, New York, 1975; PAPP I. — Despre biofarmacie și concepția biofarmaceutică, *Practica Farm.*, 1970, 3, 11; PFEIFER S., BORCHERT H. H. — Pharmakokinetik und Biotransformationen, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1980; PRESCOTT L. F. — Gastrointestinal absorbtion of drugs, *Med. Clin. N. Amer.*, 1974, *58*, 907; REIDENBERG M. M. — Renal function and drug action, Saunders, Philadelphia, 1971; REIDENBERG M. M. — Symposium on individualisation of drug therapy, *Med. Clin. N. Amer.*, 1974, *58*, 905; RIEGELMAN S., ROWLAND M. — Effect of route of administration on drug disposition, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 1973, 1, 419; ROSSUM VAN J. M. (sub. red.) — Handbook of experimental pharmacology, vol. 45, Ed. Springer, Berlin, 1977; ROWLAND M., BENET L. Z., GRAHAM G. G. — Clearance concepts in pharmacokinetics, *J. Pharmacokin. Biopharm.*, 1973, 1, 123; SAUNDER S. L. — The absorbtion and distribution of drugs, Ed. Williams-Wilkins, Baltimore, 1974; SJOQVIST F., BORGA O., ORME M. L. 'E. — Fundamentals of clinical pharmacology, în „Drug treatment" (sub red. AVERY G. S.), Adis Press, Sydney, 1978, p. 1—41; VESELL E. S. (sub red.) — Drug metabolism in man, *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1971, *179*, 43; VESELL E. S. — Relationship between drug distribution and therapeutic effects in man, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1974, *14*, 249; ZAHARKO D. S. — Pharmacokinetics and drug effect, *Biochem. Pharmacol.*, 1974, *23*, supl. 2/1.

2. FARMACODINAMIA GENERALĂ

Cunoaşterea problemelor generale privind efectele medicamentelor, locul şi mecanismul lor de acţiune, au o importanţă fundamentală pentru o terapeutică raţională.

Activitatea biologică a substanţelor medicamentoase presupune o interacţiune iniţială, de ordin chimic sau fizico-chimic, cu moleculele componente ale materiei vii. Această *acţiune primară*, la nivel molecular, declanşează un complex de reacţii, avînd drept rezultat *efectul farmacologic global*, răspunsul organismului la medicamente.

2.1. ACŢIUNEA MEDICAMENTELOR LA NIVEL MOLECULAR

Multe medicamente *acţionează specific* asupra unor structuri macromoleculare — *farmacoreceptori* — din componenţa reactivului biologic. O altă posibilitate este aceea a unei *acţiuni nespecifice* asupra unor componente ale materiei vii, prin intervenţia unor mecanisme fizice sau fizico-chimice simple.

2.1.1. FARMACORECEPTORII ŞI INTERACŢIUNEA MEDICAMENT-RECEPTOR

Farmacoreceptorii constau fie din macromolecule specifice preformate (de regulă în legătură cu existenţa unor agonişti fiziologici), fie din aranjamente macromoleculare speciale, care se formează *ad-hoc*, în prezenţa moleculelor de medicament. Majoritatea receptorilor sînt proteine sau acizi nucleici. Ei pot avea funcţii enzimatice, pot interveni ca mecanisme transportoare prin membrane, sau reprezintă componente structurale importante pentru biologia celulară. Medicamentele anticolinesterazice, de exemplu, au drept receptor specific colinesterazele, sulfamidele şi trimetoprimul acţionează primar asupra dihidrofolat-sintetazei, respectiv dihidrofolat-reductazei microbiene, digitalicele influenţează ATP-aza membranară, transportoare de Na^+ şi K^+, vincristina şi vinblastina acţionează asupra tubulinei (proteină din componenţa micro-

tubulilor aparatului mitotic), agenții alkilanți citotoxici se fixează de acizii nucleici.

Multe medicamente folosesc drept receptori macromolecule acționate fiziologic specific de mediatori chimici sinaptici, autacoizi sau hormoni: parasimpatomimeticele și parasimpatoliticele — receptorii colinergici, antihistaminicele — receptorii histaminergici, morfina și alți opioizi — receptorii endorfinelor din creier, cortizonii — receptorii corticosteroizilor fiziologici etc. Receptorii acționați fiziologic de o singură substanță endogenă pot fi împărțiți în subtipuri, în funcție de medicamentele diferite, care îi acționează sau blochează electiv — de exemplu receptori colinergici muscarinici și nicotinici, receptori adrenergici α_1, α_2, β_1 și β_2, receptori histaminergici H_1 și H_2.

Structura chimică a receptorilor este puțin cunoscută. Numărul acestor macromolecule este mic (3 000—100 000) pentru o celulă, ele sînt greu de izolat și identificat. În ultimul timp au fost aduse unele precizări referitoare la receptorii colinergici, îndeosebi receptorii nicotinici ai plăcii terminale motorii, care se găsesc în cantitate mare în organul electric al peștelui torpilă, de unde pot fi izolați și recunoscuți folosind un ligand specific puternic — alfa-bungarotoxina (din veninul unor șerpi). Molecula receptoare izolată s-a dovedit a fi o proteină asimetrică, cu greutatea moleculară de circa 250 000, formată din cîteva subunități cu greutate moleculară de 40 000 sau ceva mai mult. Proteina este înglobată în membrana celulară (postsinaptică), fiecare subunitate avînd o suprafață externă ceva mai largă, concavă, în care se fixează specific acetilcolina; subunitățile, aranjate în pachet, formează la suprafața membranei o rozetă cu un diametru de 8 nm.

Receptorii recunosc în mod specific semnalul chimic reprezentat de anumite molecule. Aceasta se datorește existenței, la exteriorul macromoleculei, a unei *suprafețe active*, complementară chimic, electric și/sau

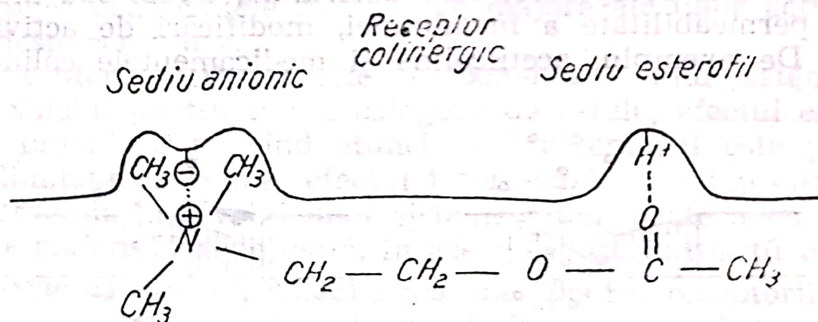
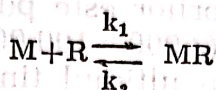


Fig. 9. — Fixarea acetilcolinei de suprafața activă a receptorului colinergic — legarea ionică a capătului cationic de sediul anionic și legarea prin punte de hidrogen a oxigenului carboxilic de sediul esterofil (schematic).

spațial cu molecula medicamentoasă (sau endogenă). Prin analiza relațiilor între structura chimică și activitatea unor medicamente s-au putut stabili caracteristicile indispensabile pentru fixarea, respectiv acționarea receptorilor și, prin deducție, caracteristicile suprafeței active a acestora. Molecula acetilcolinei, de exemplu, cuprinde un capăt cationic, care

pătrunde într-un sediu anionic al suprafeței active receptoare, și o grupare esterică, care se fixează de un sediu esterofil pe această suprafață.

Formarea complexului medicament-receptor se realizează prin stabilirea unor *legături* între molecula de medicament și suprafața activă a macromoleculei receptoare. Majoritatea medicamentelor conțin grupări acide sau bazice slabe, iar farmacoreceptorii, grupări ionice de suprafață, accesibile. Cele 2 componente se atrag electrostatic, formîndu-se legături între ionii cu sarcini contrare. Legăturile ionice sînt întărite prin punți de hidrogen și forțe van der Waals, care consolidează mai mult sau mai puțin complexul, făcîndu-l să reziste la energia agitației termice. Unirea are, obișnuit, un caracter reversibil, conformîndu-se legii acțiunii maselor:



$$M + R \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} MR$$

în care M notează moleculele de medicament și R pe cele receptoare, k_1 este constanta ritmului de asociere și k_2 constanta ritmului de disociere.

În unele cazuri intervine legarea covalentă, puternică, care obișnuit duce la formarea de complexe stabile. Așa se fixează, de exemplu, anticolinesterazicele organofosforice de colinesterază sau agenții alkilanți de ADN. Corespunzător, acțiunea este greu sau deloc reversibilă, de lungă durată și are, deseori, caracter toxic. O altă posibilitate constă în formarea de complexe coordinative, chelați, prin interacțiunea cu ioni metalici — de exemplu în cazul diureticelor mercuriale, care se fixează în acest fel de enzimele tiolice de la nivelul celulelor tubulare renale.

Fixarea moleculei de medicament de receptor poate declanșa o secvență de procese fizico-chimice și biochimice cu *repercusiuni funcționale*. Fenomenul inițial constă probabil în *modificări conformaționale* ale macromoleculei receptoare, care determină, direct sau indirect, modificări de permeabilitate a membranei, modificări de activitate enzimatică etc. De exemplu, acetilcolina și medicamentele colinomimetice,

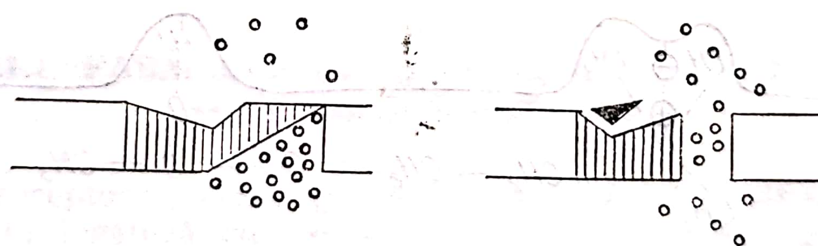


Fig. 10. — Modificarea conformațională a unei macromolecule receptoare (hașurat), inclusă în membrană, ca urmare a acționării specifice de către o moleculă medicamentoasă (negru plin); consecutiv se deschide un canal membranar prin care trec ioni, conform gradientului de concentrație (schemă imaginară).

acționînd receptorul colinergic, influențează starea unei proteine adiacente, care funcționează ca modulator de conductanță, provocînd creșterea permeabilității unui canal membranar apos prin care, consecutiv, pătrund masiv ioni de sodiu în mediul intracelular. Adrenalina și medicamentele adrenergice, acționînd receptorii beta-adrenergici, activează

adenilciclaza, cu formarea unei cantități crescute de adenilat ciclic, care comandă procese metabolice intracelulare, determinante pentru acțiuni.

Cuplul medicament-receptor inițiază intrarea în funcțiune a unor *mecanisme amplificatoare,* prin declanșarea de reacții enzimatice în lanț, prin transformări de energie, sau prin alte mecanisme multiplicatoare.

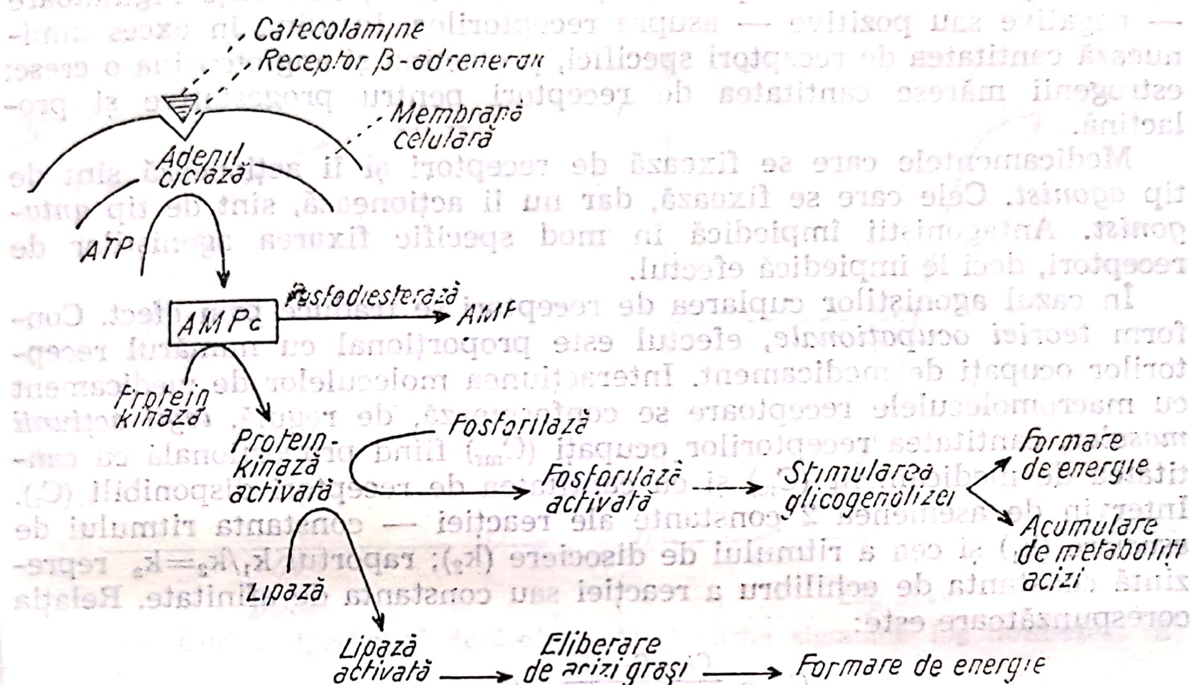


Fig. 11. — Stimularea adenilciclazei prin catecolamine, ca urmare a acționării receptorilor beta-adrenergici; se formează AMP_c, care comandă creșterea glicogenolizei și a lipolizei.

Așa se explică consecințele funcționale majore ale unor acțiuni primare foarte modeste cantitativ.

Cînd receptorul acționat este componentă a unui sistem funcțional răspîndit, valabil pentru multe categorii de celule, efectul este larg distribuit în organism, pe cînd atunci cînd receptorul este propriu unei categorii limitate de celule, efectul interesează numai țesutul corespunzător. Intervenția la nivelul unor sisteme vitale poate avea repercusiuni terapeutice majore, dar pretează, în același timp, la reacții toxice severe.

Mecanisme de reglare, valabile mai ales pentru receptorii care dispun de agoniști endogeni, intervin în reactivitatea tisulară la medicamente. Agoniștii, prin prezența sau absența lor, pot regla capacitatea de fixare a receptorilor, funcționalitatea, chiar numărul lor. Este cunoscut fenomenul de sensibilizare prin denervare chirurgicală sau chimică, care privează receptorii de acțiunea stimulatoare a mediatorului chimic, ca și desensibilizarea în prezența unui exces cronic de agonist. Aceste fenomene pot fi semnificative clinic. Creșterea efectului vasoconstrictor și hipertensiv al noradrenalinei, la bolnavii tratați cu neurosimpatolitice (guanetidină, rezerpină), se explică, cel puțin în parte, prin sensibilizarea structurilor vasculare postsinaptice, ca urmare a privării lor de controlul simpatic, respectiv al lipsirii receptorilor adrenergici de agonistul

fiziologic — noradrenalina. Diminuarea eficacității stimulantelor beta-adrenergice, de felul izoprenalinei, atunci cînd sînt folosite abuziv în astmul bronșic, se datorește, probabil, desensibilizării musculaturii netede bronșice, respectiv micșorării progresive a răspunsului structurilor receptoare, supuse cronic la acțiunea stimulantă exercitată de medicamentul agonist. Hormonii pot avea, de asemenea, influențe regulatoare — negative sau pozitive — asupra receptorilor. Insulina în exces diminuează cantitatea de receptori specifici, prolactina și angiotensina o cresc; estrogenii măresc cantitatea de receptori pentru progestative și prolactină.

Medicamentele care se fixează de receptori și îi acționează sînt de tip *agonist*. Cele care se fixează, dar nu îi acționează, sînt de tip *antagonist*. Antagoniștii împiedică în mod specific fixarea agoniștilor de receptori, deci le împiedică efectul.

În cazul agoniștilor cuplarea de receptori se traduce prin efect. Conform *teoriei ocupaționale*, efectul este proporțional cu numărul receptorilor ocupați de medicament. Interacțiunea moleculelor de medicament cu macromoleculele receptoare se conformează, de regulă, *legii acțiunii maselor*, cantitatea receptorilor ocupați (C_{mr}) fiind proporțională cu cantitatea de medicament (C_m) și cu cantitatea de receptori disponibili (C_r). Intervin de asemenea 2 constante ale reacției — constanta ritmului de asociere (k_1) și cea a ritmului de disociere (k_2); raportul $k_1/k_2=k_a$ reprezintă constanta de echilibru a reacției sau constanta de afinitate. Relația corespunzătoare este:

$$C_{mr}=\frac{C_m \cdot C_r \cdot k_1}{k_2}=C_m \cdot C_r \cdot k_a$$

Deoarece concentrația complexului medicament-receptor corespunde efectului:

$$E=C_m \cdot C_r \cdot k_a,$$

Efectul este deci direct proporțional cu doza de medicament, cantitatea receptorilor disponibili și afinitatea pentru receptori.

Înregistrarea grafică a relației *doză (concentrație) — efect* realizează o curbă hiperbolică cu convexitatea în sus. Înscrierea semilogaritmică, log doză-efect, realizează o curbă sigmoidă, care permite detalierea datelor corespunzătoare dozelor mici și cuprinderea unui domeniu de doze mai larg. Centrul de simetrie al acestei curbe, din porțiunea ei mijlocie, în linie dreaptă, definește doza care produce 50% din efectul maximal. Cînd 2 medicamente acționează asupra acelorași receptori, producînd același tip de efect, forma curbelor este aceeași; cînd mecanismul de acțiune este diferit, forma curbelor se deosebește.

Atunci cînd o substanță se cuplează cu toți receptorii disponibili și îi acționează, *efectul* este *maximal*. Eficacitatea maximă indică *intensitatea de acțiune* a unui medicament, figurată prin înălțimea curbei proiectate pe ordonată. *Afinitatea* pentru receptori variază cu substanța, conform constantei de echilibru a reacției, k_a. Aceasta explică de ce substanțe care acționează aceiași receptori pot fi active în doze diferite, adică au o *potență* diferită. Potența, care exprimă domeniul dozelor eficace, este figurată prin proiecția curbei pe ordonată. Atunci cînd moleculele de medicament ocupă 50% din receptori, deci la 50% din

efectul maximal, concentrația medicamentului corespunde reciprocei constantei de afinitate — $1/k_a$, parametru folosit pentru definirea cifrică a potenței.

Aplicarea simplă a legii acțiunii maselor, teoria ocupațională, nu poate explica toate aspectele cantitative ale interacțiunii medicament-

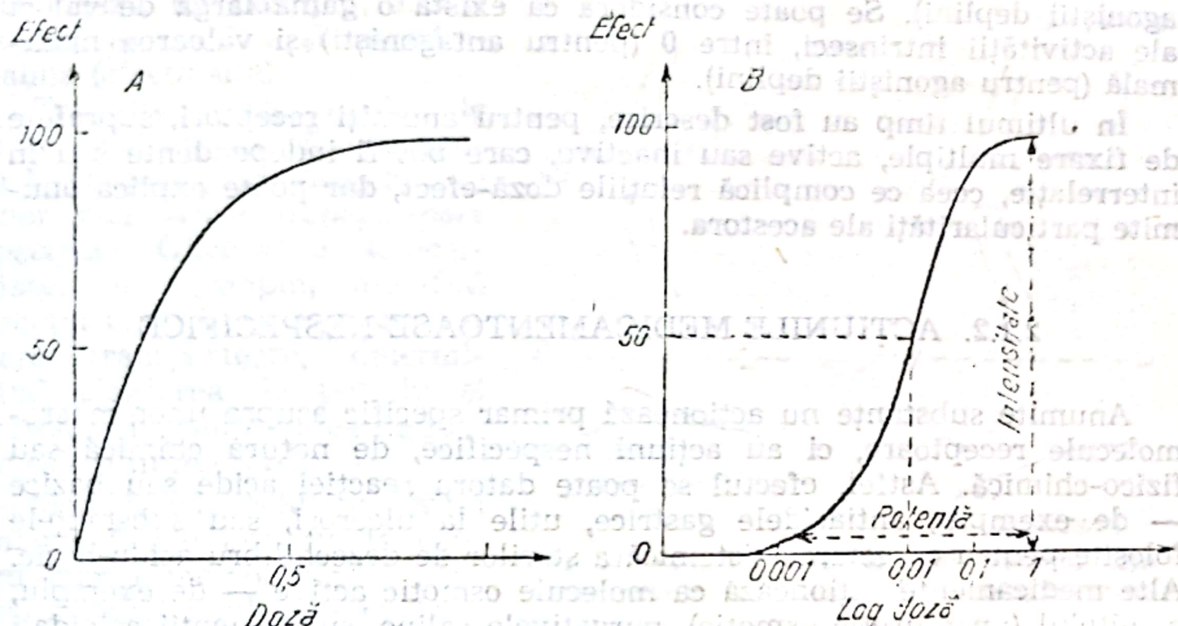


Fig. 12. — Curba hiperbolică doză-efect (A) și curba sigmoidă log doză-efect (B).

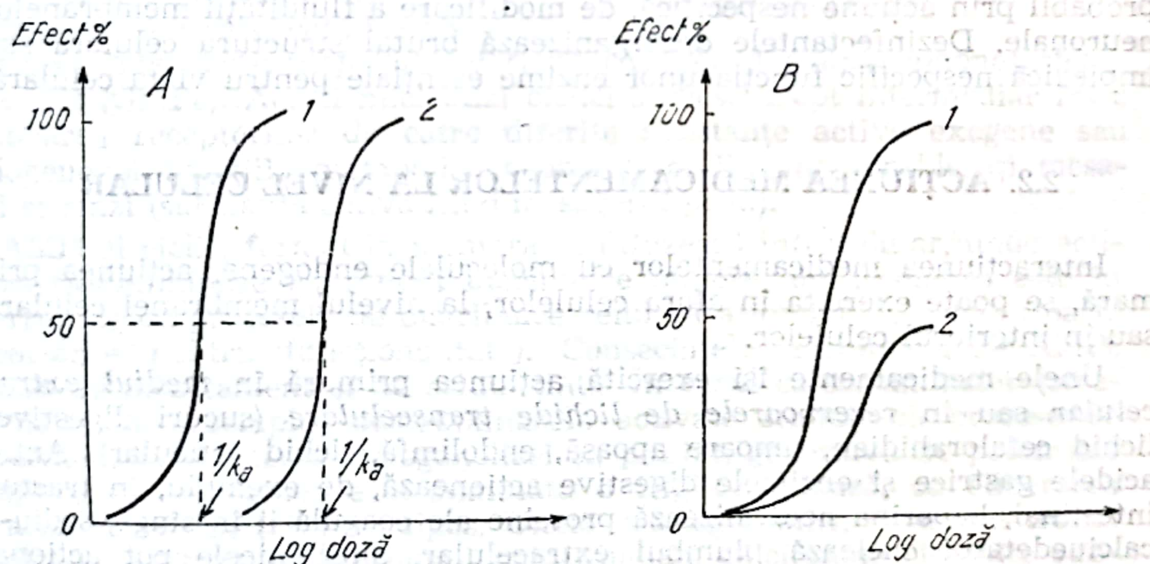


Fig. 13. — Curbele log doză-efect.

A — curbele sigmoide pentru 2 substanțe care acționează în același mod, au aceeași eficacitate, dar potență diferită; dozele active, respectiv constanta de afinitate — k_a — sînt mai mici pentru substanța 1 decît pentru substanța 2; B — curbele log doză-efect pentru 2 substanțe cu eficacitate diferită: substanța 1 agonist deplin și substanța 2 agonist parțial.

receptor. Astfel, dacă efectul ar depinde numai de cantitatea receptorilor ocupați, substanțele care acționează asupra acelorași receptori ar trebui să aibă, obligator, aceeași intensitate de acțiune, ceea ce uneori nu corespunde realității. Conform *teoriei activității intrinseci*, fixarea de

receptori nu are consecinţe egale în cazul tuturor agoniştilor — acţionarea aceloraşi receptori poate declanşa, în funcţie de substanţă, efecte de intensitate diferită. Corespunzător, se descriu *agonişti deplini*, care au o activitate intrinsecă maximă, respectiv provoacă un efect maximal, şi *agonişti parţiali*, care provoacă efecte submaximale (în comparaţie cu agoniştii deplini). Se poate considera că există o gamă largă de valori ale activităţii intrinseci, între 0 (pentru antagonişti) şi valoarea maximă (pentru agoniştii deplini).

În ultimul timp au fost descrise, pentru anumiţi receptori, suprafeţe de fixare multiple, active sau inactive, care pot fi independente sau în interrelaţie, ceea ce complică relaţiile doză-efect, dar poate explica anumite particularităţi ale acestora.

2.1.2. ACŢIUNILE MEDICAMENTOASE NESPECIFICE

Anumite substanţe nu acţionează primar specific asupra unor macromolecule receptoare, ci au acţiuni nespecifice, de natură chimică sau fizico-chimică. Astfel, efectul se poate datora reacţiei acide sau bazice — de exemplu, antiacidele gastrice, utile la ulceroşi, sau substanţele folosite pentru corectarea sistemică a stărilor de dezechilibru acido-bazic. Alte medicamente acţionează ca molecule osmotic active — de exemplu, manitolul (un diuretic osmotic), purgativele saline, substituenţii coloidali de plasmă. Anestezicele locale blochează transmisia impulsului nervos probabil prin acţiune nespecifică, de modificare a fluidităţii membranelor neuronale. Dezinfectantele dezorganizează brutal structura celulară sau împiedică nespecific funcţia unor enzime esenţiale pentru viaţa celulară.

2.2. ACŢIUNEA MEDICAMENTELOR LA NIVEL CELULAR

Interacţiunea medicamentelor cu moleculele endogene, acţiunea primară, se poate exercita în afara celulelor, la nivelul membranei celulare sau în interiorul celulelor.

Unele medicamente îşi exercită acţiunea primară în *mediul extracelular* sau în *rezervoarele de lichide transcelulare* (sucuri digestive, lichid cefalorahidian, umoare apoasă, endolimfă, lichid articular). Antiacidele gastrice şi enzimele digestive acţionează, de exemplu, în tractul intestinal, heparina neutralizează proteine ale coagulării în sînge, sodiu-, calciuedetatul chelează plumbul extracelular, antibioticele pot acţiona asupra bacteriilor din lichidul cefalorahidian etc.

2.2.1. ACŢIUNILE ASUPRA MEMBRANEI CELULARE

Multe medicamente acţionează asupra membranei celulare, pe care o pot influenţa direct sau prin intermediul unor receptori specifici. Rezultă modificări de permeabilitate, este modificată funcţia unor enzime membranare, sau membrana poate fi dezorganizată.

Modificarea permeabilităţii ionice a membranelor se poate datora deschiderii unor pori apoşi, prin care circulă anumiţi cationi sau anioni în sensul gradientului de concentraţie. Translocarea ionică determină modificări ale potenţialului membranar, respectiv modificări de funcţionalitate — depolarizare cu excitaţie, hiperpolarizare cu inhibiţie. Aşa acţionează, de exemplu, acetilcolina, adrenalina şi noradrenalina (efecte alfa).

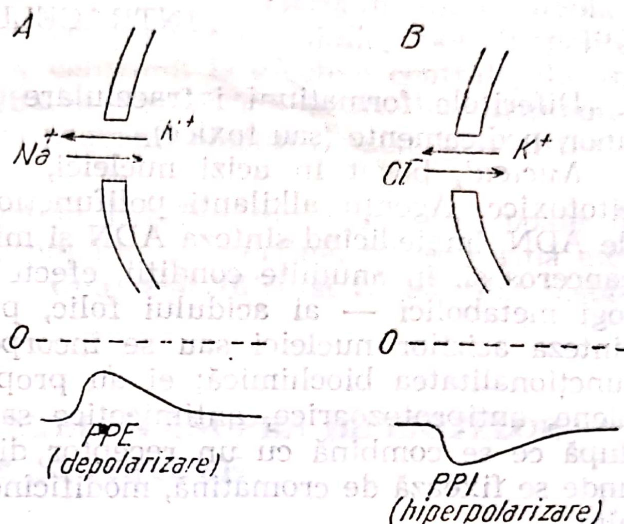


Fig. 14. — Permeabilizarea membranelor prin medicamente, cu translocarea ionică consecutivă:
A — depolarizare şi generarea potenţialului excitator (PPE); B — hiperpolarizare, potenţial postsinaptic inhibitor (PPI).

Traversarea mebranelor de către ioni poate fi influenţată şi prin acţiunea asupra unor *mecanisme transportoare specifice*. Glicozidele tonicardiace, de exemplu, modifică funcţia unei ATP-aze membranare transportoare, determinînd pierderea de potasiu şi crescînd disponibilitatea de ioni de calciu în miocard.

Membranele celulare conţin *enzime* foarte importante pentru starea membranei şi pentru metabolismul celular. Dintre acestea, pe prim plan se situează *adenilciclaza* şi *guanilciclaza*, enzime care catalizează formarea *adenozinmonofosfatului ciclic* (AMPc) şi *guanozinmonofosfatului ciclic* (GMPc). Aceşti nucleotizi ciclici servesc drept intermediar între acţionarea receptorilor de către diferite substanţe active exogene sau endogene şi reacţiile metabolice consecutive. Ei sînt consideraţi mesageri secunzi (substanţa activă fiind mesagerul prim).

AMP-ul ciclic, format în membrană, difuzează intracelular, unde activează proteinkinaze cu funcţii biochimice majore; de asemenea este în interrelaţie cu procesele de distribuire celulară a ionilor de calciu (foarte importante pentru funcţionalitate). Consecinţele acumulării de AMPc depind de medicament şi de celula ţintă. În cazul catecolaminelor (efectul beta), de exemplu, proteinkinazele activate stimulează procese de fosforilare, cu creşterea glicogenolizei şi, posibil, generarea de potenţiale sinaptice; de asemenea este stimulată o trigliceridlipază, cu eliberarea de acizi graşi din ţesutul adipos. Unele prostaglandine, hormonii trofici hipofizari, glucagonul, hormonul paratiroidian, calcitonina sînt alte substanţe care acţionează, probabil, prin intermediul AMP-ului ciclic.

GMP-ul ciclic funcţionează ca mesager secund în interrelaţie complementară cu AMP-ul ciclic. Funcţiile sale metabolice sînt puţin cunoscute. Acest nucleotid mediază probabil efectele unor substanţe endogene sau medicamente — acetilcolină, catecolamină (efecte alfa), histamină, 5-hidroxitriptamină, unele prostaglandine, oxitocină etc.

Unele medicamente acţionează brutal asupra membranelor celulare, pe care le *alterează*, împiedicînd funcţiile fiziologice, chiar omorînd celu-

lele. Așa se explică, de exemplu, efectul bactericid sau fungicid al unor dezinfectante sau al unor antibiotice — polimixine, nistatină, amfotericină B.

2.2.2. ACȚIUNILE ASUPRA UNOR ORGANITE INTRACELULARE

Diferitele formațiuni intracelulare pot constitui locul de acțiune a unor medicamente (sau toxice).

Nucleul, bogat în acizi nucleici, este ținta acțiunii unor substanțe citotoxice. Agenții alkilanți polifuncționali formează punți pe catenele de ADN, împiedicînd sinteza ADN și mitoza, ceea ce explică efectul anticanceros și, în anumite condiții, efectele mutagene și cancerigene. Analogi metabolici — ai acidului folic, purinelor, pirimidinelor — inhibă sinteza acizilor nucleici sau se încorporează în aceștia, modificîndu-le funcționalitatea biochimică; ei au proprietăți anticanceroase, antimicrobiene, antiprotozoarice, antimicotice sau antivirotice. Hormonii steroizi, după ce se combină cu un receptor din citoplasmă, pătrund în nucleu, unde se fixează de cromatină, modificînd procesul de transcripție a ARN-ului.

Ribozomii, sediu al sintezei proteice, pot suferi influența unor medicamente — de exemplu, anumite antibiotice interferează funcția ribozomilor bacterieni, inhibînd formarea proteinelor sau generînd formarea de polipeptide anormale.

Mitocondriile, care cuprind enzimele responsabile de respirația celulară, sînt locul unde acționează cianurile. Acestea blochează citocromoxidaza, întrerupînd lanțul reacțiilor de oxidoreducere într-o etapă finală.

Lizozomii pot fi afectați prin hipoxie, acidoză sau agresiuni generatoare de inflamație, eliberînd enzime litice, capabile să tulbure profund biochimismul celular. Glucocorticoizii stabilizează membranele lizozomiale, protejînd celulele de agresiune, ceea ce explică, probabil, efectul antiinflamator și proprietățile anti-șoc ale acestor medicamente hormonale.

Formațiuni veziculare sau granulare din anumite celule conțin substanțe endogene — acetilcolină, catecolamine, histamină, 5-hidroxitriptamină — depozitate sub formă inactivă. Aceste substanțe pot fi eliberate în formă activă, funcționînd ca mediatori chimici sau avînd alte funcții biologice importante. Dispoziția lor biochimică și fiziologică poate fi modificată prin intervenție medicamentoasă.

Eliberarea *acetilcolinei*, mediator chimic colinergic, din veziculele sinaptice, în care este depozitată, este favorizată de ionii de calciu și inhibată de cei de magneziu. Toxina botulinică și beta-bungarotoxina (din veninul unor șerpi) împiedică eliberarea acetilcolinei, provocînd paralizie colinergică prin bloc presinaptic.

Noradrenalina, catecolamină depozitată sub formă de granule în terminațiile noradrenergice, servește drept mediator chimic la sinapsele simpatice terminale și unele sinapse din creier. Ea poate fi eliberată de amfetamină, efedrină și alte simpatomimetice indirecte. Neurosimpatoliticele — de exemplu, guanetidina, rezerpina — interferă procesul de

eliberare a noradrenalinei, ceea ce duce la paralizia terminațiilor simpatice. Metildopa se interpune în procesul de sinteză a catecolaminei, formînd un fals mediator chimic, care se depozitează, în locul noradrenalinei, în granulele specifice din unele terminații noradrenergice centrale.

Depozitele granulare de *5-hidroxitriptamină (serotonină)*, o indolamină care are, probabil, funcție de mediator chimic, pot fi golite sub influența rezerpinei, ceea ce ar contribui la efectele centrale, de tip neuroleptic, ale alcaloidului. Inhibarea descărcării neuronilor triptaminergici prin lisergidă (LSD) explică probabil efectul halucinogen al toxicului.

Histamina, depozitată în granulele bazofile din mastocite, poate fi eliberată de către o serie de medicamente — morfină, tubocurarină etc. — care provoacă efecte histaminice. Compușii 48/80 și L 1935 sînt histaminoleliberatori specifici.

2.3. ACȚIUNILE MEDICAMENTELOR ASUPRA DIFERITELOR APARATE ȘI SISTEME

Acțiunile la nivel molecular și celular se repercutează predominant asupra unor aparate și sisteme — sistem nervos vegetativ, sistem nervos central, sisteme de reglare umorală, organe efectoare.

2.3.1. ACȚIUNILE ASUPRA SISTEMULUI NERVOS VEGETATIV

Un număr mare de medicamente își datoresc efectele *modificării controlului vegetativ al diferitelor organe interne*. Cunoașterea organizării anatomice și funcționale a celor 2 componente — *sistemul parasimpatic* și *sistemul simpatic* — este indispensabilă pentru înțelegerea *efectelor vegetative*.

Multe medicamente acționează în *porțiunea periferică* a sistemului nervos vegetativ, determinînd răspunsuri corespunzătoare stimulării sau inhibării parasimpaticului sau simpaticului. Efectele asupra organelor efectoare rezultă din modificarea echilibrului dintre influențele, de obicei antagonice, ale celor două sisteme. De exemplu, bronhiile sînt inervate stimulator de parasimpatic și predominant inhibitor de simpatic (influențe beta-adrenergice); stimularea medicamentoasă a parasimpaticului și inhibarea simpaticului provoacă bronhoconstricție, pe cînd inhibarea parasimpaticului și stimularea simpaticului provoacă bronhodilatație, fenomene care trebuie cunoscute atunci cînd se tratează un astmatic.

Unele efecte vegetative se datoresc acțiunii medicamentoase asupra *componentelor centrale* ale sistemului nervos vegetativ, cum sînt centrii de control ai presiunii arteriale și centrul tusei, zona chemoreceptoare declanșatoare și centrul vomei din bulb, centrii de reglare a temperaturii organismului, a presiunii arteriale, a unor procese metabolice, si-

tuați în hipotalamus, formațiunile implicate în integrarea vegetativă superioară de la nivelul sistemului limbic și al scoarței cerebrale.

Modificarea funcției sistemului nervos vegetativ se datorește, de regulă, ***influențării procesului de transmisie sinaptică*** a impulsului nervos, fapt dovedit cu certitudine pentru porțiunea periferică eferentă, mai

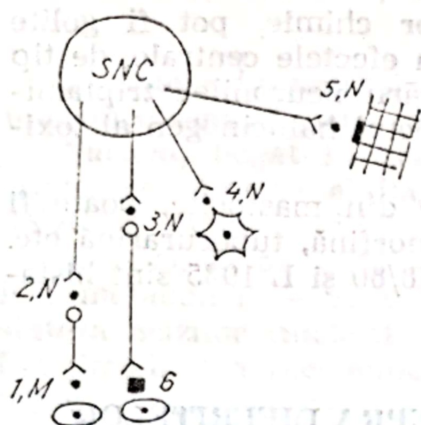


Fig. 15.

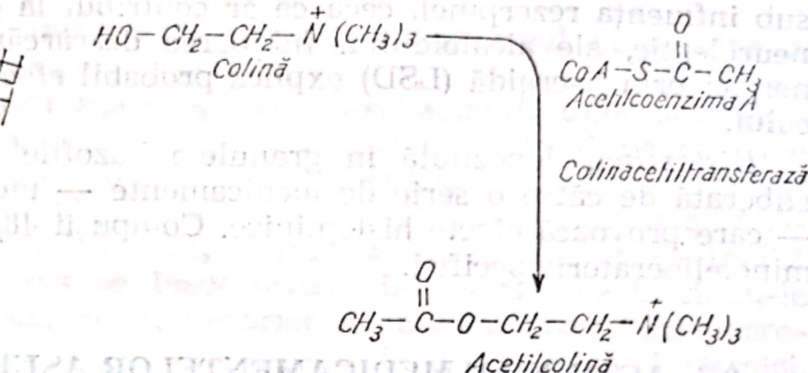


Fig. 16.

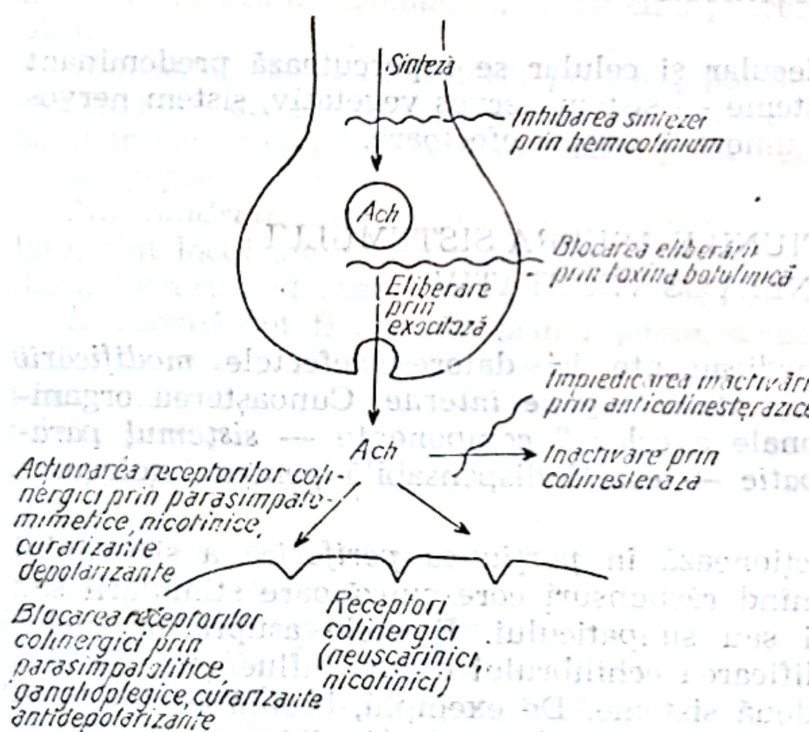


Fig. 15. — Sinapsele colinergice și adrenergice periferice. 1 — sinapsă parasimpatică terminală; 2, 3 — sinapse ganglionare; 4 — sinapsă neuromedulosuprarenală; 5 — sinapsă neuromusculară striată; 6 — sinapsă simpatică terminală. M = muscarinic; N = nicotinic; ● = acetilcolină; ■ = noradrenalină.

Fig. 16. — Sinteza acetilcolinei.

Fig. 17. — Sinapsa colinergică, dispoziția biochimică și fiziologică a acetilcolinei (Ach) și influențarea sa medicamentoasă.

ușor abordabilă. Medicamentele pot interveni în dispoziția biochimică și fiziologică a mediatorilor chimici acționînd fie presinaptic, fie postsinaptic.

Sinapsele colinergice folosesc ca mediator chimic *acetilcolina*. Ele se găsesc, în principal, la periferia parasimpatică (sinapse neuroefectorii parasimpatice) și la nivelul ganglionilor vegetativi; sinapsele între nervii motori și mușchii striați sînt de asemenea colinergice.

Acetilcolina este sintetizată în citoplasma neuronilor colinergici din colină (captată din mediul extracelular) și acetat activ, sub influența

colinacetiltransferazei. Ea este depozitată, sub formă inactivă, în veziculele sinaptice. Potențialul de acțiune, ajuns la capătul axonului colinergic, provoacă depolarizare, cu influx de ioni de calciu; aceștia neutralizează sarcini negative de pe suprafața internă a membranei presinaptice, ceea ce permite fuziunea veziculelor sinaptice și eliberarea mediatorului chimic în fanta sinaptică. În continuare, acetilcolina se fixează de receptorii colinergici de pe membrana postsinaptică, determinînd modificarea permeabilității ionice a acesteia. Translocarea ionică consecutivă provoacă depolarizare, care generează potențialul postsinaptic excitator, sau hiperpolarizare, respectiv un potențial postsinaptic inhibitor. Acțiunea este terminată prin inactivarea rapidă a acetilcolinei prin hidroliză enzimatică, catalizată de acetilcolinesterază.

Majoritatea medicamentelor care modifică transmisia colinergică acționează postsinaptic. Unele, de tip agonist, se fixează de receptorii colinergici și îi activează, stimulînd sau inhibînd structura postsinaptică. Altele, de tip antagonist, se fixează de receptori, dar nu-i activează, ci îi blochează competitiv cu agonistul endogen (mediatorul chimic — acetilcolina), căruia îi împiedică efectele. Receptorii colinergici se comportă unitar față de acetilcolină, dar pot fi acționați sau blocați diferențiat de alte substanțe, în funcție de particularitățile structurii lor chimice. Re-

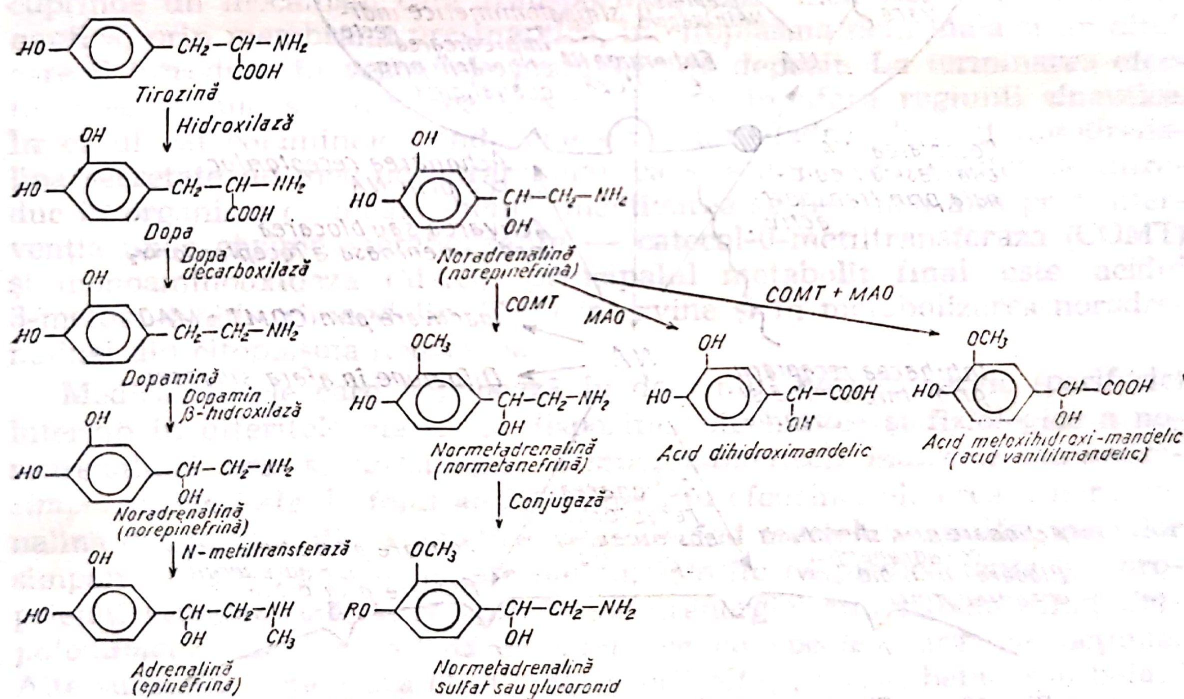


Fig. 18. — Sinteza catecolaminelor fiziologice — dopamină, noradrenalină, adrenalină (stînga); metabolizarea noradrenalinei (dreapta).

ceptorii de pe membrana structurilor efectoare inervate de parasimpatic — *receptori muscarinici* — sînt acționați specific de *parasimpatomimetice* și blocați de *parasimpatolitice*. Receptorii situați pe membrana neuronilor ganglionari — *receptori nicotinici* — sînt acționați specific de substanțele nicotinice și blocați de ganglioplegice. Placa terminală mo-

torie, de pe mușchii striați, cuprinde de asemenea receptori nicotinici; *substanțele curarizante* acționează la acest nivel, blocînd transmisia de la nervul motor la mușchi, pe care îi paralizează. Inactivarea metabolică a acetilcolinei poate fi împiedicată prin substanțele anticolinesterazice, care au consecutiv efecte colinergice.

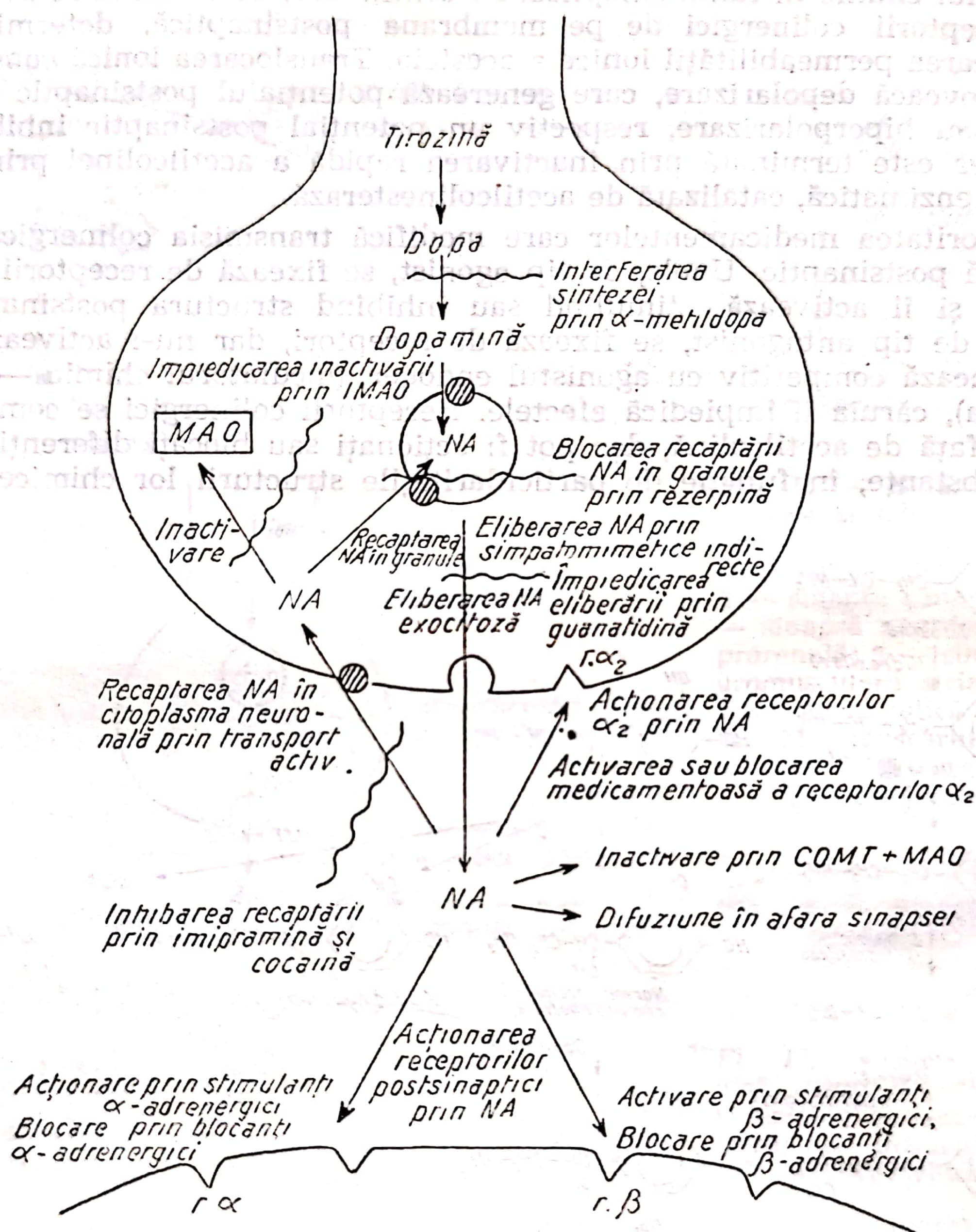


Fig. 19. — Sinapsa noradrenergică, dispoziția biochimică și fiziologică a noradrenalinei (NA) și influențarea sa medicamentoasă.

Sinapsele noradrenergice folosesc ca mediator chimic *noradrenalina*, o catecolamină endogenă. Ele se găsesc la periferia simpatică (sinapse neuroefectorii simpatice) și în creier. Noradrenalina este sintetizată în neuronii noradrenergici pornind de la un aminoacid — tirozina. Aceasta este hidroxilată formînd dopa, care prin decarboxilare se transformă în dopamină. Dopamina este transportată activ în vezicule granulare din

terminațiile axonale, unde, prin beta-hidroxilare, formează noradrenalina. Mediatorul chimic este depozitat, sub formă inactivă (legat de ATP și de proteine specifice, denumite cromogranine), în vezicule granulare. Impulsul nervos eliberează, prin exocitoză, noradrenalina în fanta sinaptică, fenomen dependent de ionii de calciu. Aceasta se fixează de receptorii adrenergici (mai exact noradrenergici), provocînd efectele caracteristice. *Receptorii alfa*$_1$*-, beta*$_1$*- și beta*$_2$*-adrenergici* sînt situați pe membrana postsinaptică, deci la nivelul structurilor efectoare. Acționarea receptorilor alfa provoacă, de regulă, fenomene excitatorii — de exemplu vasoconstricție. Receptorii beta$_1$ sînt responsabili de efectele stimulante miocardice, iar cei beta$_2$ de bronhodilatație și vasodilatație; efectele metabolice adrenergice (stimularea metabolismului energetic, creșterea glicemiei și a acizilor grași liberi din sînge) sînt tot de tip beta. Efectele alfa-adrenergice se datoresc, probabil, influențării permeabilității membranare, pe cînd cele beta-adrenergice sînt, probabil, predominant de ordin metabolic, fiind comandate prin intermediul adenilatului ciclic. *Receptorii alfa*$_2$ sînt situați pe membrana presinaptică; acționarea lor de către mediatorul eliberat în fanta sinaptică provoacă inhibarea eliberării acestuia, constituind un mecanism de autoreglare la nivelul sinapselor adrenergice. Terminarea efectului noradrenalinei se datorește, în principal, recaptării acesteia în terminația presinaptică. Recaptarea cuprinde un mecanism care transportă specific mediatorul din fanta sinaptică, prin membrana presinaptică, în citoplasma neuronală și un altul, care îl introduce în veziculele granulare de depozit. La terminarea efectului contribuie și difuzarea noradrenalinei în afara regiunii sinaptice. În cazul catecolaminelor endogene circulante (adrenalina și noradrenalina secretate de medulosuprarenală), ca și atunci cînd acestea se introduc în organism ca medicamente, inactivarea se face mai ales prin intervenția unor enzime metabolizante — catecol-0-metiltransferaza (COMT) și monoaminooxidaza (MAO); principalul metabolit final este acidul 3-metoxi-4-hidroximandelic. MAO intervine și în metabolizarea noradrenalinei din citoplasma neuronală.

Medicamentele care acționează în domeniul noradrenergic (periferic) intervin în diferitele etape ale dispoziției biochimice și fiziologice a noradrenalinei, pre- și postsinaptic. *Simpatomimeticele indirecte* sau *neurosimpatomimeticele* de felul amfetaminei sau efedrinei eliberează noradrenalina din terminațiile simpatice, reproducînd efectele stimulării nervilor simpatici. Adrenalina și noradrenalina, folosite ca medicamente, au proprietăți agoniste față de receptorii noradrenergici alfa și beta, fiind *simpatomimetice directe* sau *adrenomimetice* cu spectru larg de acțiune. Alte substanțe acționează electiv receptorii alfa$_1$-, alfa$_2$-, beta$_1$- sau beta$_2$-adrenergici, avînd un spectru de acțiune mai îngust. Astfel, fenilefrina și metoxamina sînt predominant agoniste alfa$_1$-adrenergice, fiind folosite pentru acțiunea vasoconstrictoare. Izoprenalina stimulează receptorii beta-adrenergici, ea se utilizează ca bronhodilatator și stimulant miocardic; dobutamina, agonist cu predominanță asupra receptorilor beta$_1$-adrenergici, are proprietăți stimulante miocardice, iar salbutamolul și fenoterolul, agoniști predominant beta$_2$-adrenergici, au proprietăți bronhodilatatoare.

Clonidina și metildopa (prin intermediul metabolitului său alfa-metilnoradrenalina) stimulează receptorii alfa$_2$-adrenergici de pe membrana presinaptică; ele inhibă consecutiv eliberarea de noradrenalină din terminațiile noradrenergice, provocînd vasodilatație și hipotensiune arterială. La efectul hipotensiv contribuie și stimularea unor formațiuni alfa-adrenergice centrale, cu consecințe inhibitorii asupra simpaticului periferic. Aceste substanțe, deși agoniste, inhibă funcția simpaticului. Ele reprezintă o grupă aparte, care nu se încadrează nici printre simpatomimetice, nici printre simpatolitice.

Medierea noradrenergică poate fi inhibată prin *neurosimpatolitice*, cum sînt rezerpina sau guanetidina. Acestea acționează asupra terminațiilor noradrenergice, interferînd, prin diferite mecanisme, eliberarea mediatorului chimic și provocînd hipotensiune arterială. *Blocantele adrenergice* își datoresc efectele blocării receptorilor noradrenergici prin antagonism competitiv. Fentolamina este un blocant alfa-adrenergic, provocînd consecutiv vasodilatație. Prazosinul blochează electiv receptorii alfa$_1$ (fără a afecta pe cei alfa$_2$) fiind utilizat ca antihipertensiv. Blocantele beta-adrenergice, de felul propranololului, sînt antagoniști competitivi cu acțiune electivă asupra receptorilor beta. Ele sînt folosite pentru efectele asupra inimii și circulației (efecte antianginos, antiaritmic și antihipertensiv).

Procesul de recaptare a mediatorului adrenergic (respectiv de inactivare a acestuia) poate fi împiedicat prin interferarea funcției transportorului din membrana presinaptică. Astfel acționează cocaina, care consecutiv are proprietăți simpatomimetice. Imipramina are o acțiune similară, dar la nivelul sistemului nervos central, cu consecințe antidepresive. Inhibitorii de monoaminooxidază, care inhibă specific enzima responsabilă de inactivarea intraneuronală a noradrenalinei, au de asemenea proprietăți antidepresive, crescînd, ca și imipramina, disponibilul de catecolamine la nivelul unor sinapse din creier.

2.3.2. ACȚIUNILE ASUPRA SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Medicamentele pot acționa *neselectiv* sau puțin selectiv, provocînd *stimularea* sau *deprimarea* cu caracter general a sistemului nervos central, așa cum fac *analepticele, anestezicele generale, hipnoticele.* Alte substanțe stimulează sau deprimă *selectiv* anumite formațiuni din creier, avînd efecte limitate la anumite funcții; așa acționează *medicamentele psihotrope, analgezicele, deprimantele motorii centrale.*

La nivel anatomo-fiziologic, efectele centrale se datoresc influențării sistemelor neuronale senzitivomotorii cu circuit lung, care sînt conectate secvențial într-o ordine ierarhică, sau influențării unor circuite mai scurte, intra- sau interregionale, cu funcții de reglare.

Ca mecanism intim, acțiunea poate fi *nespecifică,* de ordin fizico-chimic, cum este probabil cazul pentru anestezicele generale. De cele mai multe ori însă efectele sînt consecința influențării *specifice* a dispoziției și funcției unor chimicale endogene — mediatori chimici sau modulatori sinaptici. Astfel, efectele antiparkinsoniene ale L-dopa și bromocriptinei se datoresc stimulării prin mecanisme diverse a sinapselor dopaminergice nigrostriate. Efectele antipsihotice ale haloperidolului și neurolepticelor

fenotiazinice au fost atribuite blocării unor sinapse dopaminergice din sistemul limbic. Epuizarea mediatorului chimic din unele terminații noradrenergice și triptaminergice, prin rezerpină, are consecințe deprimante, pe cînd creșterea disponibilului de catecolamine în sinapse, prin imipramină (și alți compuși triciclici) și prin inhibitorii de monoaminooxidază, explică probabil proprietățile antidepresive ale acestora. Stimularea alfa-adrenergică prin clonidină și blocarea beta-adrenergică prin propranolol, la nivelul unor formațiuni centrale, ar fi responsabile (cel puțin în parte) de efectul antihipertensiv. Efectul convulsivant al stricninei și picrotoxinei sînt probabil consecința blocării unor receptori ai glicinei, respectiv ai acidului gamaaminobutiric, aminoacizi care ar funcționa ca mediatori chimici inhibitori față de neuroni de asociație spinali și supraspinali. Analgezicele morfinice acționează ca agoniști de tipul enkefalinelor și endorfinelor, peptide endogene cu funcție modulatorie de tip inhibitor la nivelul unor sinapse centrale importante pentru integrarea senzației dureroase și pentru psihic.

2.3.3. ACȚIUNILE ASUPRA MECANISMELOR DE REGLARE HORMONALE ȘI UMORALE

Hormonii sînt substanțe fiziologice secretate de glandele endocrine. Ei acționează la distanță, reglînd funcțiile anumitor celule și contribuind la integrarea lor în complexul organismului unitar.

Hormonii, ca atare, pot fi administrați pentru corectarea deficitului secretor al glandelor endocrine, acționînd ca *medicație de substituție*. De asemenea pot folosi pentru testarea funcțiilor endocrine și a răspunsului la hormoni. Excesul hormonal provoacă tulburări metabolice caracteristice și poate fi cauză de dezechilibre endocrine, interferînd mecanisme de reglare și autoreglare în acest domeniu. Anumiți hormoni sînt indicați în tratamentul unor boli neendocrine, unde sînt utili prin proprietățile lor *farmacologice*. Exemplul cel mai ilustrativ este cel al glucocorticoizilor, larg folosiți pentru efectul antiinflamator intens.

Modalitățile prin care hormonii își exercită efectele nu sînt încă deplin lămurite. Hormonii peptidici, factorii de eliberare, adrenalina acționează pe receptori specifici de pe membranele celulelor țintă, activînd consecutiv adenilciclaza, cu acumulare de AMP ciclic și modificînd echilibrul ionilor de calciu. Hormonii steroidieni intră în celulă și se fixează de un receptor citoplasmatic, formînd un complex, care pătrunde în nucleu, unde se leagă de cromatină; prin acest proces este controlată cantitatea de ARN mesager, respectiv sinteza anumitor proteine. Hormonii tiroidieni acționează direct asupra unor receptori din cromatina nucleară.

Chimia de sinteză a reprodus structura multor hormoni. Au fost realizate molecule, mai mult sau mai puțin înrudite cu hormonii naturali, cu anumite avantaje față de aceștia — de exemplu estrogeni, progestative sau glucocorticoizi de sinteză. Au fost obținute medicamente care modifică sinteza sau eliberarea hormonilor — de exemplu tiouracilii, care blochează sinteza hormonilor tiroidieni, sau sulfamidele antidiabetice, care stimulează secreția beta-insulară de insulină. De asemenea au fost

sintetizați compuși care antagonizează competitiv efectele unor hormoni fiziologici — de exemplu antiestrogenii folosiți în cancerul de sîn.

Autacoizii sau substanțele tisulare active sînt compuși endogeni, care acționează la locul formării sau eliberării, intervenind în diferite procese fiziologice sau fiziopatologice. În această categorie se încadrează unele amine biogene — *histamina, 5-hidroxitriptamina* (care are și funcții de mediator sinaptic), o grupă de polipeptide — *kininele, angiotensina,* ca și cîțiva derivați ciclizați ai acizilor grași, denumiți *prostaglandine.*

Autacoizii pot prezenta interes farmacologic ca atare, dar mai ales prin substanțele de sinteză care le modifică acțiunile. Antihistaminicele, de exemplu, sînt medicamente care blochează competitiv receptorii histaminergici, împiedicînd intervenția histaminei în anumite procese patologice — reacții alergice de tip anafilactic, hipersecreție gastrică (după cum sînt blocați receptorii de tip H_1 sau H_2). Inhibarea formării unor prostaglandine este probabil responsabilă de efectul antiinflamator al acidului acetilsalicilic și al altor antiinflamatorii nesteroidiene.

Vitaminele, sărurile minerale și *oligoelementele* capătă, în anumite condiții, calități de medicament, fiind utile mai ales pentru tratamentul stărilor patologice provocate de carențele nutriționale specifice.

2.3.4. ACȚIUNILE ASUPRA APARATELOR EFECTOARE

Efectele medicamentelor asupra diferitelor aparate efectoare din periferie se datoresc fie *acționării directe* a structurilor componente — mușchi netezi, miocard, glande —, fie *influențării controlului vegetativ sau umoral* al acestora. Musculatura netedă a vaselor, de exemplu, poate fi relaxată prin vasodilatatoare cu acțiune directă asupra mușchilor netezi — de exemplu papaverina, hidralazinele, prin substanțe care diminuează controlul simpatic vasomotor — de exemplu guanetidina (care are acțiune periferică) sau clonidina (cu acțiune centrală) și prin substanțe care interferează controlul umoral al tonusului vascular — de exemplu diureticele sau antagoniștii sistemului renină-angiotensină.

Acțiunea directă asupra structurilor efectoare implică probabil acționarea sau blocarea unor receptori specifici, fenomene de membrană, ca și modificări ale conținutului celulelor în nucleotizi ciclici.

Anumite substanțe acționează în afara celulelor — de exemplu heparina inhibă factori ai coagulării care se găsesc în sînge. De asemenea unele medicamente acționează direct asupra secrețiilor glandulare — antiacidele gastrice neutralizează acidul clorhidric din sucul gastric, mucoliticele desfac fibrele de mucină din secrețiile traheobronșice etc.

2.3.5. EFECTELE MEDICAMENTELOR ASUPRA ORGANISMULUI CA UN ÎNTREG, VARIAȚIILE INDIVIDUALE LA ACȚIUNEA MEDICAMENTELOR

Efectele medicamentelor, declanșate de acțiunea primară, la nivel molecular, se dezvoltă în cascadă, cuprinzînd celulele, țesuturile, organele și sistemele, declanșînd reacții și contrareacții în forme integrate. Intervin reglări de tip retroaferent, fenomene de adaptare, reflexe compensatorii, care complică tabloul efectului farmacologic global.

2.3.5.1. FACTORII INDIVIDUALI CARE MODIFICĂ EFECTELE MEDICAMENTELOR

Pe lîngă variabilele care țin de condițiile de administrare a medicamentelor, efectele medicamentelor pot fi influențate prin variabile dependente de sistemul biologic, cum sînt greutatea și dimensiunea corporală, vîrsta, sexul, starea de sănătate sau boală. Acestea pot modifica dispoziția medicamentelor în organism, adică comportarea farmacocinetică, sau acțiunea la nivelul țesutului țintă și reacțiile consecutive, adică comportarea farmacodinamică.

Greutatea și dimensiunea corporală sînt factori care influențează concentrația medicamentului la locul de acțiune. Dozele medii la adult sînt calculate obișnuit pentru persoane între 18 și 65 de ani, cu o greutate medie de 70 kg. Cum greutatea variază cu individul, corecția se poate face după formula:

$$\text{doza individuală} = \frac{\text{doza medie}}{70} \times \text{greutatea corporală (kg)}.$$

Pentru persoanele foarte slabe și pentru obezi intervin deosebiri mari în volumul lichidian, ceea ce impune corectarea dozei. La cei foarte slabi volumul lichidian reprezintă circa 70% din greutate, la obezi circa 50%, de aceea concentrațiile realizate de medicament sînt mai mici la primii și mai mari la ultimii. În consecință, persoanele subponderale trebuie să primească doze mai mari, iar obezii doze mai mici (calculate la greutatea corporală). Excepție fac substanțele care se acumulează în țesutul adipos în proporție mare, pentru care — la obezi — sînt necesare doze corespunzător mai mari (de exemplu, anestezicele generale). Raportarea la suprafața corporală permite o ajustare mai riguroasă a dozelor (suprafața poate fi citită după o nomogramă, în funcție de greutate și înălțime).

Vîrsta exercită influența de ordin cantitativ, legate de greutatea corporală (mai ales la copii). De asemenea intervin influențe calitative, determinate de deficitul procesului de absorbție și, mai cu seamă, al proceselor de epurare (metabolizare, excreție renală), la copiii mici și la bătrîni.

Sexul nu influențează de obicei semnificativ efectele medicamentelor, în afara diferenței legate de greutatea corporală (mai mare la bărbați decît la femei). Excepție face perioada sarcinii, cînd particularitățile hormonale, ca și prezența fătului, pot determina modificări farmacocinetice și farmacodinamice.

Starea fiziologică poate modifica reacțiile la medicamente. În general, cu cît un sistem funcționează mai intens, cu atît efectul substanțelor care îl stimulează este mai slab, iar cel al substanțelor care îl deprimă este mai puternic; invers, cu cît funcția este mai redusă, cu atît substanțele stimulante sînt mai active și cele deprimante mai puțin active. Așa se explică, de exemplu, de ce medicamentele care relaxează musculatura netedă sînt mai eficace în stările spastice. Efectele medicamentelor sînt, de asemenea, mai evidente atunci cînd se exercită în același sens cu tendințele fiziologice — hipnoticele sînt mai active seara la culcare, antipireticele sînt mai eficace cînd febra tinde să scadă în mod spontan etc. Disponibilitatea funcțională a sistemului acționat de medicament poate

fi determinantă — de exemplu, sulfamidele antidiabetice sînt ineficace cînd pancreasul endocrin este epuizat, în diabetul juvenil.

Stările patologice condiționează uneori efectul medicamentelor. Astfel, de exemplu, stimularea forței contractile a miocardului prin tonicardiace are consecințe hemodinamice favorabile numai la bolnavii cu insuficiență cardiacă, diureticele sînt eficace în condiții de retenție hidrosalină, glucocorticoizii își dovedesc utilitatea în prezența inflamației. În plus, stările patologice pot modifica efectele medicamentelor, fie interferînd dispoziția lor în organism, fie modificînd reactivitatea țesuturilor țintă. De exemplu, insuficiența hepatică, insuficiența renală limitează epurarea și favorizează acumularea de cantități toxice pentru unele medicamente; hipertiroidienii sînt foarte sensibili la catecolamine (reacțiile adverse cardiace sînt frecvente), dar răspund relativ slab la digoxină etc.

Expunerea anterioară la medicamente poate modifica reacția organismului. Pot apărea stări de *hiporeactivitate* sau *hiperreactivitate.* Astfel, tratamentul îndelungat cu anumite substanțe — analgezice, morfinice, hipnotice etc. — scade progresiv eficacitatea acestora, dezvoltînd starea de *toleranță*; administrarea repetată, la intervale scurte, a cîtorva doze de efedrină dezvoltă *tahifilaxie,* adică o stare de toleranță acută la efectele acestui simpatomimetic. Stările de hiperreactivitate se pot datora *hipersensibilizării prin denervare chimică* — de exemplu sensibilitatea vaselor la acțiunea noradrenalinei este mult crescută la bolnavii sub tratament cu guanetidină, neurosimpatolitic care suprimă controlul simpatic vasomotor. O situație particulară este aceea a *hipersensibilității alergice,* care se datorește intervenției unor mecanisme imune cu caracter patologic.

2.3.5.2. SITUAȚIA CLINICĂ, EFECTUL PLACEBO

Situația clinică, ce asociază factori de stimulare senzorială (prin spectaculozitatea actului terapeutic, durerea provocată etc.), atitudinea medicului, motivația prealabilă și ambianța socială, influențează mult efectele medicamentelor.

Complexitatea psihicului uman și contextul social în care trăiește omul îl fac deosebit de susceptibil la sugestie și autosugestie. *Efectul placebo* poate fi definit ca efectul favorabil, de natură psihică, al oricărei substanțe sau procedeu terapeutic, care survine independent sau puțin dependent de efectele farmacologice propriu-zise ale substanței sau de efectele specifice ale procedeului terapeutic folosit. Corespunzător, prin *placebo* se înțelege orice procedeu terapeutic capabil să modifice, de obicei în sens favorabil (real sau aparent), starea bolnavului, dar lipsit în mod obiectiv de activitate specifică în situația dată. Cînd consecințele sînt negative, apărînd ca reacții adverse, efectul se numește *nocebo.*

Mecanismul efectului placebo (sau nocebo) nu este deplin lămurit. Unul din factorii favorizanți este existența relațiilor pacient-medic (sau tămăduitor necalificat), fie ca o experiență trecută, fie, mai ales, în desfășurarea prezentă, dinamică. Condiționarea unor experiențe privind medicul, actul terapeutic sau starea de boală poate influența puternic răspunsul. Reacțiile placebo sînt mai intense și mai frecvente cînd tratamentul se adresează unor simptome subiective — de exemplu, durere, anxietate,

greață — sau unor parametri biologici sub control vegetativ sau endocrin puternic, de exemplu secreție gastrică, motilitate intestinală, presiune arterială. Speranța, teama și alte fenomene de ordin afectiv, favorizează efectul placebo. Alt factor favorizant este evoluția variabilă, individuală sau în timp, a stării patologice tratate.

Persoanele care reacționează la placebo, așa-numiții *placeboreactivi*, se încadrează în populația obișnuită, fără să prezinte caracteristici psihologice sau biologice definite. Opinia că bolnavii labili psihic sau cei cu comportament isteric, au o tendință crescută de a reacționa la placebo este probabil tot atît de falsă ca și ideea că simptomele sau bolile care răspund la placebo nu sînt reale sau sînt de natură pur psihică. De cele mai multe ori reactivitatea placebo nu poate fi prevăzută la un anumit individ. Uneori, aceeași persoană poate reacționa diferit, în funcție de timp, de boala tratată sau de medicamentul folosit. În general, se apreciază că proporția placeboreactivilor este de circa 35% în caz de dureri postoperatorii, cefalee, dureri anginoase, anxietate, tensiune psihică, tulburări de afect, tuse, răceală comună, ceva mai puțin în alte situații — de exemplu *status astmaticus*, hipertensiune arterială, stări depresive severe. Spectaculozitatea tehnicii de tratament, puterea de convingere a celui care-l aplică, reclama (sub forme deschise sau mascate) bine dirijată, pot crește proporția placeboreactivilor pînă la 75%. Fenomenele organice clare, ca dezvoltarea tumorilor canceroase sau leziunile osoase vizibile radiologic, nu suferă practic influențe de tip placebo.

În cercetarea de farmacologie clinică efectul placebo poate modifica rezultatele, creînd o imagine falsă despre eficacitatea și/sau inocuitatea medicamentelor, de aceea el trebuie controlat, folosind o metodologie de studiu adecvată. În condiții terapeutice, efectul placebo, utilizat în mod rațional și respectînd condițiile de etică profesională, poate fi foarte util, întărind eficacitatea reală, farmacologică și realizînd un beneficiu suplimentar pentru bolnav.

2.3.5.3. RELAȚIILE ÎNTRE DOZĂ ȘI EFECTUL FARMACOLOGIC GLOBAL

Relațiile între doza de medicament și efectul farmacologic global, așa cum acesta se evidențiază la persoanele sănătoase sau bolnave, sînt mult mai complicate decît cele stabilite la nivelul unor sisteme simple, de exemplu prin studii *in vitro*. Reprezentate grafic, relațiile doză-efect global îmbracă forme variate. Atunci cînd efectul global sumează mai multe efecte, exercitate direct sau indirect, asupra unor organe și sisteme diferite, reprezentarea poate fi polimodală, înglobînd curbele simple ale fiecărei componente.

Stabilirea relațiilor doză-efect la om permite măsurarea a doi indicatori importanți terapeutic — intensitatea efectului și potența.

Intensitatea efectului, exprimată prin efectul maximal (înălțimea curbei doză-efect), poate fi egală sau diferă de la un medicament (sau grupă de medicamente) la altul. Astfel, intensitatea efectului analgezic al acidului acetilsalicilic și al aminofenazonei este similară, dar aceste analgezice sînt mult mai puțin active decît morfina, ceea ce justifică utilizarea analgezicelor morfinice pentru combaterea durerilor puternice

— în cancer, infarctul de miocard etc. — care nu pot fi calmate prin analgezicele de tipul acidului acetilosalicilic.

Cunoașterea *potenței*, care măsoară domeniul dozelor eficace (proiecția curbei doză-efect pe abscisă), este necesară pentru stabilirea dozelor terapeutice. Diferența de potență nu este însă un factor major în condiții clinice, deoarece ea marchează numai diferențele între dozele utile. Glucocorticoizii, de exemplu, au potențe diferite, dar aceeași intensitate a efectului antiinflamator, indicarea lor în doze potrivite realizînd același beneficiu terapeutic; folosirea diferențiată este în funcție de alte proprietăți farmacodinamice sau farmacocinetice. Diferitele diuretice tiazidice au, de asemenea, potențe diferite, dozele utile variind de la 0,5 mg la 500 mg (după compus), dar utilitatea lor clinică este practic aceeași, intensitatea efectului fiind similară.

Considerarea comparativă a efectului medicamentelor la diferite persoane, după ce se exclud toate sursele de variabilitate cunoscute — greutate corporală, vîrstă, sex, stare fiziologică sau patologică etc. — evidențiază diferențe individuale, determinate de particularități genetice, care marchează *variabilitatea biologică*. Aceste variații individuale pot fi exprimate matematic și reprezentate grafic. Pentru aceasta se folosesc colectivități la care se înregistrează procentul de indivizi care reacționează printr-un răspuns cuantal, de tip tot sau nimic, la doze crescînde de medicament (efectul cuantal, spre deosebire de cel gradat, este caracterizat prin prezența sau absența sa). Curba doză-efect cuantal exprimă frecvența, nu intensitatea efectului (ca în cazul curbelor doză-efect gradat).

Distribuția normală a frecvenței răspunsurilor individuale (în funcție de logaritmul dozelor) construiește o curbă în formă de clopot, simetrică (curba Gauss). Majoritatea indivizilor din populația studiată sînt îngrămădiți în jurul porțiunii superioare a clopotului, la mijlocul căreia se situează *doza eficace medie* sau DE 50 (respectiv doza toxică medie sau doza letală medie, dacă se urmărește un efect toxic sau moartea). Dispersia în jurul mediei, exprimată prin deviația standard, măsoară variabilitatea. Curba distribuției frecvenței se poate construi în mod integrat, pentru fiecare doză înregistrînd sumat procentul de indivizi care răspund la doza respectivă și la toate dozele mai mici. Se realizează astfel o curbă sigmoidă, mai ușor de mînuit, care înregistrează distribuția cumulativă a frecvenței răspunsurilor individuale. Asemenea curbe permit exprimarea cantitativă a eficacității terapeutice și a riscului toxic, în condițiile folosirii clinice a medicamentelor, la un număr mare de bolnavi, fiecare cu o individualitate proprie.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BAXTER J. D., FINDER J. W. — Hormone receptors, *New Engl. J. Med.*, 1979, *301*, 1 149; BLASCHKO H., MUSCHOLL E. (sub red.) — Catecholamines, Handbuch der Experimentellen Pharmakologie, vol. 33, Ed. Springer, Berlin, 1972; COOPER J. R., BLOOM F. E., ROTH R. H. — The biochemical basis of neuropharmacology, ed. a III-a, Oxford University Press, New York, 1978; DOBRESCU D. — Probleme actuale de farmacologie generală privind acțiunea medicamentelor, *Practica Farm.*, 1971, 4, 3; GOLDSTEIN A., ARONOV L., KALMAN S. M. — Principles of drug action, ed. a II-a, Ed. Willey, New York, 1974, p. 1—128; GOODMAN L. S., GILMAN A. (sub red.) — Goodman and Gilman's The pharmacological basis of

therapeutics, Ed. MacMillan, New York, 1980, p. 28—90 și 235—257; GRINGAUZ A. — Drugs, how they act and why, Ed. Mosby, St. Louis, 1978, p. 27—75; GUILLEMIN R. — Peptides in the brain, *Science*, 1978, 202, 390; HALL Z. W. — Release of neurotransmitters and their interactions with receptors, *Ann. Rev. Biochem.*, 1972, *41*, 925; KLINGE E. (sub red.) — Receptors and cellular pharmacology, Proceedings of the Sixth International Congress of Pharmacology, vol. 1, Pergamon Press, Oxford, 1976; LANGER S. Z. — Presynaptic regulation and their role in the regulation of transmiter release, *Brit. J. Pharmacol.*, 1977, *60*, 481; LEVINE R. R. — Pharmacology, drug actions and reactions, Ed. Little Brown, Boston, 1978, p. 27—46 și 169—299; MAGUIRE M. M., ROSS E. M., GILMAN A. G. — Beta-adrenergic receptor, *Adv. Cycl. Nucl. Res.*, 1977, 8, 2; MICHELSON M. J., ZEIMAL E. V. — Acetylcholine, Pergamon Press, Oxford, 1973; MIYAMOTO M. D. — The actions of cholinergic drugs on motor nerve terminals, *Pharmacol. Rev.*, 1978, *29*, 226; MOISĂ L. — Unele probleme actuale ale farmacodinamiei medicamentului, *Rev. Med. Chir. (Iași)*, 1974, 2, 497; PATON D. M. (sub red.) — The release of catecholamines from adrenergic neurons, Pergamon Press, Oxford, 1979; POP S., CUPARENCU B., BÎRZU T., KORI M., SAFTA L. — Receptorii farmacologici, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1977; PHILLIS S. V. — The pharmacology of synapses, Pergamon Press, Oxford, 1970; RANG H. P. (sub red.) — Drug receptors, University Park Press, Baltimore, 1973; RANG H. P. — Actylcholine receptors, *Q. Rev. Biophys.*, 1975, 7, 283; RAWLINS M. D. — Variability in response to drugs, *Brit. Med. J.*, 1974, 4, 91; SIMITI I., SCHWARTZ I. — Structura chimică, activitate biologică, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1977; SMITH S. E., RAWLINS M. D. — Variability in human drug response, Ed. Butterworths, Londra, 1973; SMYTHIES J. R., BRADLEY R. J. (sub red.) — Receptors in pharmacology, Ed. Marcel Dekker, New York, 1978; STROESCU V. — Efectul placebo și substanțele placebo, *Med. internă (Buc.)*. 1975, 27, 3; VOICU V., OLINESCU R. — Mecanisme enzimatice în farmacodinamie, Ed. științifică și enciclopedică, București, 1977.

3. REACŢIILE ADVERSE ŞI STĂRILE PATOLOGICE PRODUSE DE MEDICAMENTE, INTOXICAŢIILE ACUTE MEDICAMENTOASE, DEPENDENŢA

3.1. REACŢIILE ADVERSE LA MEDICAMENTE

Reacţiile adverse la medicamente sînt reacţii nocive, care apar la dozele folosite obişnuit în condiţii clinice. Ele trebuie deosebite atît de *efectele nedorite de ordin farmacodinamic* — de exemplu uscăciunea gurii provocată de atropină — care pot fi neplăcute, dar nu sînt de obicei nocive, cît şi de *fenomenele de intoxicaţie acută* — de exemplu coma barbiturică — care apar la dozele mari, ce depăşesc pe cele utilizate în terapeutică. Aceste categorii de efecte nu sînt întotdeauna uşor de delimitat — efectele nedorite farmacodinamice au uneori caracter nociv, deci se încadrează printre reacţiile adverse, după cum un anumit tip de reacţii adverse, cele toxice, survin la doze relativ mari.

Semnalările privind frecvenţa reacţiilor adverse în condiţii de spitalizare (statistici apusene) prezintă cifre foarte variate, cuprinse între 1,5 şi 28%, incidenţa cea mai mare întîlnindu-se în clinicile medicale. Probabilitatea apariţiei reacţiilor adverse este mai mare la bătrîni, la copii şi la femei. Statistici ale O.M.S. arată ca cel mai des incriminate în reacţii adverse: asociaţiile estrogeni-progestative, cîţiva agenţi antibacterieni (ampicilină, cotrimoxazol, izoniazidă, nitrofurantoină), unele deprimante centrale (clorpromazină, diazepam, pentazocină), două antiinflamatorii nesteroidiene (fenilbutazona şi indometacina), metildopa, sodiu diatrizoatul (un compus iodat radioopac). Riscul creşte progresiv cu numărul medicamentelor administrate unui singur bolnav.

Frecvenţa mare şi pericolul reacţiilor adverse, implicite creşterii continue a disponibilului de medicamente active, impune testarea experimentală preclinică îngrijită a substanţelor cu perspectivă de a deveni medicamente, ca şi urmărirea atentă a eventualelor reacţii adverse în timpul evaluării clinice a medicamentelor noi; de asemenea face necesară monitorizarea reacţiilor adverse pe tot parcursul folosirii terapeutice a substanţelor medicamentoase.

După mecanismul lor, reacțiile adverse pot fi de *tip toxic* (inclusiv efectele *mutagene*, *dismorfogene* și *cancerigene*), de *tip idiosincrazic (intoleranță)* și de *tip alergic*. Un loc aparte îl ocupă *dependența* medicamentoasă.

3.1.1. REACȚIILE ADVERSE DE TIP TOXIC

Reacțiile adverse de tip toxic sînt dependente de doză. Ele apar atunci cînd, în funcție de bolnav sau de medicament, dozele obișnuite au efecte toxice, provocînd tulburări funcționale sau leziuni ale diferitelor aparate și sisteme.

Dintre factorii care țin de bolnav intervine, în primul rînd, *reactivitatea individuală*. La un număr mic de persoane, foarte sensibile, care se situează în extremitatea stîngă a curbei normale de distribuție a variabilității în populație, dozele obișnuite pot provoca reacții toxice. Aceasta se datorește fie unor particularități de metabolizare (care grevează bioinactivarea), fie sensibilității excesive a țesutului țintă. Unele *stări patologice* modifică comportarea farmacocinetică sau farmacodinamică, cu consecințe dăunătoare. Astfel, la bolnavii cu insuficiență hepatică, medicamentele care în mod normal sînt inactivate prin metabolizare în ficat, tind să se acumuleze, dozele obișnuite realizînd niveluri sanguine toxice. De asemenea, în caz de insuficiență renală, medicamentele epurate prin eliminare renală prezintă o toxicitate crescută. Miocardul bolnav este mai susceptibil la aritmii medicamentoase; după cum, în condiții de hipokaliemie, sînt favorizate aritmiile și alte fenomene toxice produse de digitalice asupra inimii.

Alți factori favorizanți ai reacțiilor toxice depind de medicament. Unele substanțe au o *toxicitate intrinsecă mare* și un indice terapeutic* mic. În cazul digitalicelor, de exemplu, doza eficace este foarte apropiată de cea toxică, ceea ce explică dificultățile de dozare și frecvența mare a reacțiilor toxice. Aceeași explicație o are frecvența mare a tulburărilor vestibulare și auditive produse de antibioticele aminoglicozidice, pentru care dozele ototoxice coincid cu dozele terapeutice mari.

Biodisponibilitatea diferitelor forme farmaceutice sau preparate comerciale este uneori variată. Aceasta poate determina lipsa de eficacitate sau un efect excesiv, cu consecințe toxice, pentru aceeași cantitate de medicament administrată. Fenomenul este cunoscut îndeosebi pentru digoxină și pentru fenitoină. Folosirea unei *căi de administrare* nepotrivită este alt motiv de accidente toxice. Riscul cel mai mare îl prezintă injectarea intravenoasă. *Schema de dozare*, care nu ține seama de farmacocinetica medicamentului folosit, poate de asemenea favoriza toxicitatea. Exemplul cel mai ilustrativ este cel al digitalicelor, care trebuie administrate în doze, la intervale și pe calea adecvată parametrilor farmacocinetici caracteristici fiecărei glicozide tonicardiace în parte.

Interacțiunile medicamentoase pot determina fenomene toxice, datorită unor relații de sinergism sau potențare, prin mecanism farmacocine-

---

* Indicele terapeutic este raportul DL 50/DE 50, în care DL 50=doza letală la 50% dintre animalele de laborator, iar DE 50=doza eficace la 50% din animalele de laborator.

tic sau farmacodinamic. Tranchilizantele sau neurolepticele, de exemplu, potențează uneori periculos efectele altor deprimante centrale — anestezice generale, hipnotice, morfină. Asocierea anticoagulantelor cu aspirina poate provoca accidente hemoragice grave. Asocierea unui număr mare de medicamente cu inhibitorii de monoaminooxidază prezintă riscul unor accidente toxice grave.

Efectele teratogene, mutagene și cancerigene sînt tot de tip toxic, fiind dependente de doză.

Medicamentele dismorfogene sînt substanțe care, administrate femeii însărcinate, pot provoca defecte morfologice congenitale, acționînd toxic asupra embrionului și mai puțin asupra fătului. Exemplul cel mai evident este cel al *citotoxicelor anticanceroase*, capabile să producă sterilitate, avort sau malformații congenitale variate; în timpul tratamentului cu substanțe din această grupă sarcina nu este permisă.

Efectele mutagene au drept consecință modificări permanente ale genotipului, care — ulterior — chiar după mai multe generații, pot determina afectarea fenotipului. Numărul mare de boli genice, identificate la om, se explică prin acumularea genelor mutante la spermatozoizi și ovule, datorită — printre altele — și acțiunii unor chimicale exogene, respectiv medicamente. Principalele medicamente cu risc mutagen sînt *citotoxicele* folosite ca *anticanceroase* și *imunosupresive*.

Există riscul ca unele substanțe să *inițieze transformarea canceroasă* a celulelor (probabil prin mutația unor celule somatice), sau să *promoveze* dezvoltarea cancerului la nivelul țesutului unde a avut loc procesul de inițiere (prin inhibarea sistemelor de reparare a ADN, deprimarea imunității etc.). *Uretanul, agenții alkilanți citotoxici, DDT*-ul pot avea, în anumite condiții, proprietăți cancerigene.

3.1.2. REACȚIILE ADVERSE IDIOSINCRAZICE

Tulburările cu caracter *idiosincrazic*, sau de *intoleranță*, sînt independente de doză. Ele constau în reacții neobișnuite, fie diferite calitativ de efectele produse de medicamente la populația obișnuită (majoritară), fie determinate de doze, de obicei lipsite de nocivitate. Idiosincrazia la o anumită substanță caracterizează un anumit grup de populație, care nu

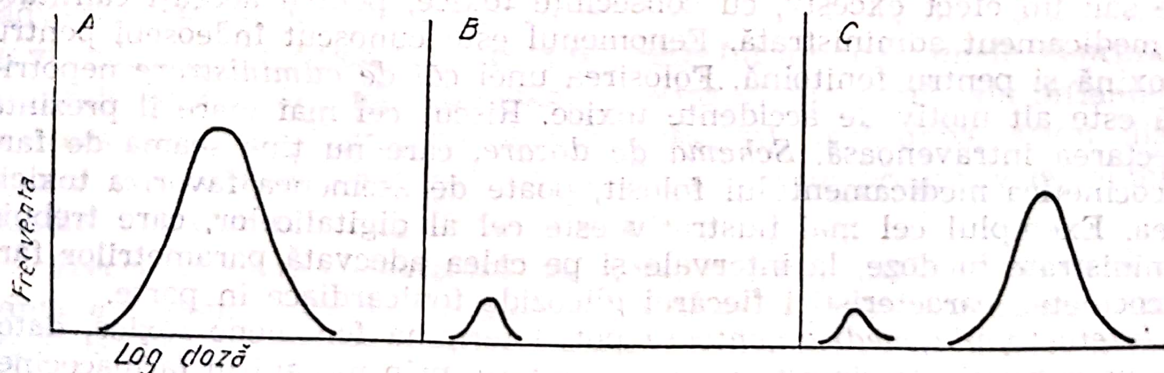


Fig. 20. — Frecvența distribuirii unui efect medicamentos în populație:
A — distribuția normală; B — modificare calitativă de frecvență mică (de exemplu efectul hemolizant al primachinei la persoanele cu deficit de G-6PD); C — răspuns bifazic în care o mică proporție din populație este neobișnuit de sensibilă (de exemplu apneea toxică produsă de doze mici de suxametoniu la persoanele cu o pseudocolinesterază atipică puțin activă).

se încadrează în curba Gauss, de distribuție normală a variabilității, fiind datorită unor *particularități de ordin genetic*. Trăsăturile farmacogenetice moștenite, responsabile de reacțiile idiosincrazice, se referă mai ales la modificări în sinteza unor proteine specifice, care determină alterarea proceselor de biotransformare a medicamentelor, sau reacții tisulare neobișnuite la acestea. În stadiul actual sînt cunoscute relativ puține fenomene idiosincrazice cu un substrat genetic și biochimic elucidat.

Dintre *reacțiile idiosincrazice prin anomalii de metabolizare a medicamentelor* sînt relativ răspîndite cele care se manifestă prin reacții *toxice* la dozele obișnuite de *izoniazidă, hidralazină* și alte cîteva medicamente ce sînt inactivate prin acetilare. O proporție de 5—60% din diferitele populații (cifrele mari se întîlnesc la populația albă și neagră) prezintă o activitate relativ slabă a acetiltransferazei, ceea ce explică nivelurile sanguine comparativ mari pentru substanțele metabolizate de această enzimă, respectiv, frecvența mai mare a unor reacții adverse de tip toxic. Trăsătura genetică se transmite ereditar, autosomal recesiv.

Mult mai rară (1/2 500 pentru populația albă) este *sensibilitatea crescută la suxametoniu*, agent curarizant care, în doze mici, provoacă la persoanele cu intoleranță apnee toxică. Fenomenul se datorește existenței unei *colinesteraze plasmatice atipice*, cu capacitate redusă de a inactiva suxametoniul, trăsătură genetică ce se transmite autosomal simplu.

Alte tulburări cu caracter idiosincrazic sînt consecutive unei *reactivități tisulare neobișnuite la anumite medicamente*. Astfel, unele persoane răspund prin *hemoliză* la doze obișnuite de *primachină, chinină, sulfamide, sulfone, nitrofurantoină, fenacetină*. Fenomenul este relativ frecvent, fiind întîlnit mai des la populația neagră africană și la populațiile mediteraneene (originare din zone tropicale și subtropicale cu paludism endemic, probabil în legătură cu selecția indivizilor mai rezistenți la această boală). Substratul biochimic este *deficitul hematiilor în glucozo-6-fosfatdehidrogenază* (G-6 PD), respectiv scăderea marcată a glutationului redus, factor critic pentru menținerea integrității membranelor acestor celule. Această particularitate metabolică se transmite ereditar, legat de sex — gena este localizată pe cromozomul X, ceea ce explică frecvența mare la bărbați. Se apreciază că numărul persoanelor purtătoare ale genei responsabile este de circa 200 milioane.

Deficitul hematiilor în NADH-methemoglobinreductază, enzimă care contribuie la reducerea methemoglobinei, face ca *agenții methemoglobinizanți — nitriți, fenacetină, sulfamide etc.* — să acționeze mai intens și mai prelungit, provocînd methemoglobinemie chiar la dozele terapeutice. Absența enzimei este de natură genetică și se transmite autosomal recesiv. Frecvența purtătorilor heterozigoți, la care enzima posedă 50% din activitatea normală, este apreciată la 1%.

Mult mai rare sînt unele variații moștenite în *structura hemoglobinei*, care conferă instabilitate acesteia, agenții oxidanți provocînd *methemoglobinemie* și *hemoliză*.

O serie de medicamente — *barbiturice, alcool etilic, estrogeni, sulfamide, griseofulvină* etc. — pot declanșa crizele de *porfirie*. În această boală există un exces de ALA-sintetază, particularitate de natură genetică, care se transmite autosomal dominant, frecvența în populație fiind

TABELUL VIII

CÎTEVA REACȚII IDIOSINCRAZICE PROVOCATE DE MEDICAMENTE

Reacția adversă	Medicamentele	Mecanismul	Transmiterea ereditară	Frecvența
Toxicitate crescută (reacții adverse mai frecvente)	izoniazidă, hidralazină, procainamidă, fenelzină, salazosulfapiridină, dapsonă	metabolizare lentă, datorită unei acetiltransferaze atipice	autosomal recesiv	60% la albi și negri, mai puțin la alte populații
Toxicitate crescută (apnee la doze mici)	suxametoniu	metabolizare redusă, datorită unei pseudocolinesteraze atipice	autosomal simplu	1/2 500 la albi, foarte rar la alte populații
Hemoliză	medicamente oxidante (primachină, unele sulfamide antimicrobiene, nitrofurani, sulfone, chinină, chinidină etc.)	deficit de G-6 PD în hematii	legat de cromozomul X	8—10% la negri și populațiile mediteraneene
Methemoglobinemie, hemoliză	medicamente oxidante (primachină, chinină, nitrofurani, sulfone, PAS, cloramfenicol, fenacetină, paracetamol etc.)	deficit de methemoglobinreductază în hematii	autosomal recesiv	1% (purtători heterozigoți)
Hemoliză	medicamente oxidante	hemoglobine instabile	autosomal dominant	foarte rar
Hipertensiune intraoculară	cortizoni aplicați la nivelul ochiului timp îndelungat	necunoscut	autosomal recesiv?	34% la populația albă (creștere medie sau marcată a presiunii intraoculare)
Hipertermie malignă	anestezice generale (halotan, metoxifluran, ciclopropan)	necunoscut	autosomal dominant	foarte rar
Declanșarea crizelor de porfirie	barbiturice, alcool etilic, estrogeni, sulfamide, griseofulvină etc.	inactivarea hemului cu inducerea ALA-sintetazei	autosomal dominant (porfiria)	1,5/100 000 (în Europa)

de circa 1/100 000. Medicamentele menţionate exagerează această tulburare metabolică. Ele induc formarea ALA-sintetazei, datorită inactivării hemului (care funcţionează ca un corepresor în mecanismul de reglare a sintezei enzimei).

Multe reacţii idiosincrazice au un *mecanism neprecizat.* Printre acestea sînt răspunsul prin *hipertensiune intraoculară la cortizonii* aplicaţi local (se transmite autosomal recesiv), *hipertermia malignă la unele anestezice generale* — halotan, metoxifluran, ciclopropan — şi la *suxametoniu* (se transmite autosomal dominant), *rezistenţa la acţiunea anticoagulantă a warfarinei* etc.

3.1.3. REACŢIILE ADVERSE ALERGICE

Reacţiile adverse alergice la medicamente sînt efecte nocive datorite intervenţiei unor mecanisme imune. Frecvenţa alergiilor medicamentoase la om este relativ mică — se apreciază că ele reprezintă circa 10% din totalul reacţiilor adverse. Majoritatea cazurilor se datoresc penicilinelor. Riscul reacţiilor alergice la om nu poate fi precizat pe baza cercetărilor la animalele de laborator. În condiţii clinice există diferenţe individuale mari; s-a descris a predispoziţie alergică, care este probabil predominant de natură genetică.

Alergia presupune o sensibilizare prealabilă, deci o perioadă de timp pînă la instalarea stării de hipersensibilitate. Sensibilizarea se dezvoltă, de obicei, în 5—14 zile de la prima administrare, dar, în cazul tratamentului continuu, declanşarea reacţiei alergice se poate produce după un timp mai îndelungat. Contactul iniţial este uneori greu de decelat, datorită necunoaşterii tratamentului de către bolnav, a existenţei de preparate care asociază mai multe medicamente, sau a prezenţei alergenului în alimente sau în mediul înconjurător (de exemplu, penicilina poate fi conţinută în lapte sau în alimente mucegăite). Medicamentele pot provoca alergia indiferent de calea de administrare, dar riscul sensibilizării este mai mare pentru aplicarea locală şi mai mic pentru administrarea orală.

Alergia este specifică pentru o anumită substanţă chimică, dar ea poate cuprinde şi compuşi înrudiţi structural — *alergie încrucişată* (de exemplu pentru diferitele peniciline sau pentru compuşii sulfonamidici antibacterieni, antidiabetici, diuretici). Pe lîngă medicamentele propriu-zise, pot fi incriminate, ca alergene, diferite impurităţi sau auxiliarele conţinute în formele farmaceutice.

Pentru dezvoltarea alergiei este necesar ca medicamentul, care are de regulă o moleculă mică sau relativ mică, să formeze conjugaţi prin legarea covalentă cu o proteină sau o polipeptidă din organism. Uneori determinantul antigenic este un metabolit al medicamentului — de exemplu, în cazul penicilinelor, derivaţii peniciloil. Antigenul activează sistemul imun, în a cărei componenţă intră macrofage, limfocite timoderivate (T) şi limfocite medulare (B). Iau naştere imunoglobuline, care funcţionează ca anticorpi şi limfocite sensibilizate.

Odată stabilită starea alergică, cantităţi foarte mici de medicament, în forma sa de antigen macromolecular complet, sau în forme mai simple, pot precipita reacţia alergică. Pentru aceasta este necesar ca antige-

nul să formeze o punte între moleculele de anticorpi sau între receptorii de pe suprafaţa limfocitelor. Aceasta permite reacţia cu complementul şi eliberarea de peptide citoactive, determină modificări membranare, cu eliberarea unor substanţe tisulare active, sau provoacă transformarea limfocitelor. Există 4 tipuri de reacţii alergice, care se deosebesc prin mecanism şi prin manifestările clinice.

Reacţiile alergice de tip anafilactic, sau de *tip I* sînt mai frecvente la persoanele atopice. Ele fac parte din categoria reacţiilor imediate şi sînt provocate de cuplarea antigenului cu IgE sau reagine, care acoperă suprafaţa unor celule — mastocite şi bazofile. Consecutiv sînt eliberaţi *mediatori umorali — histamină, kinine, substanţa lent reactivă a anafilaxiei* (SRS-A), *prostaglandine*, care acţionează sistemic, sau la nivelul unor organe, provocînd simptome caracteristice. Manifestarea acută, cu caracter general, a alergiilor de tip I, este *şocul anafilactic*. Acest sindrom survine rareori, fiind declanşat mai ales cînd alergenul este introdus în organism pe cale injectabilă (deşi este posibil pentru orice altă cale de administrare). Medicamentele cu riscul cel mai mare sînt *penicilinele*. Simptomele se dezvoltă în cîteva minute şi constau în dispnee acută, chiar sufocare prin bronhospasm şi edem laringian, hipotensiune mergînd pînă la colaps, urticarie etc. Evoluţia este rapid letală dacă nu se face, în timp util, tratamentul adecvat. Alte manifestări clinice de alergie anafilactică, mai puţin grave şi mai frecvente, sînt *urticaria, edemul angioneurotic, rinita seroasă, astmul bronşic*, semnalate mai ales pentru peniciline şi aspirină.

Reacţiile anafilactoide se aseamănă clinic cu cele anafilactice, dar se deosebesc prin mecanism, fiind datorite de obicei eliberării directe de histamină (fără implicarea unor mecanisme imune). Reacţii de acest fel pot apărea, uneori în forme grave, pentru injectarea intravenoasă de morfină şi alte opiacee, dextran, tubocurarină, suxametoniu.

Reacţiile alergice de tip citotoxic, sau de *tip II*, se datoresc formării de anticorpi IgG direcţionaţi specific împotriva unor constituenţi tisulari, deveniţi antigenici ca urmare a interacţiunii cu anumite medicamente. Anticorpii, cu proprietăţi aglutinante şi de activare a complementului, determină liza celulelor purtătoare ale haptenei medicamentoase. Aşa se explică unele citopenii sanguine — *anemii hemolitice imune, trombocitopenii* — produse de exemplu de chinină, chinidină, sulfamide, sau *granulocitopenia* produsă, de exemplu, de aminofenazonă, fenilbutazonă, tioamidele antitiroidiene.

Un caz particular de alergie de tip II este cel al *reacţiilor citotoxice autoimune*, în care — sub influenţa unor medicamente — se formează anticorpi faţă de antigeni nativi de pe suprafaţa unor celule. Acesta este mecanismul *anemiei hemolitice* produsă de metildopa sau al *hepatitei cronice active* produsă de oxifenisatină, metildopa, fenilbutazonă, sulfamide, izoniazidă.

Reacţiile alergice prin complexe imune, sau de *tip III*, se datoresc formării de complexe între antigeni şi anticorpi circulanţi (de obicei IgG, posibil IgM). Aceste complexe imune solubile se fixează în vasele mici şi în membranele bazale, activînd complementul şi determinînd fenomene inflamatorii. Dintre manifestările clinice sînt mai frecvente *boala serului* (febră, adenopatie, artralgii, urticarie), *urticaria* şi *edemul Quinke, vascu-*

TABELUL IX

DIFERITELE TIPURI DE REACŢII ALERGICE LA MEDICAMENTE

Tipul de alergie	Caracteristici	Manifestare clinică	Medicamente alergice
Tip I, anafilactic	eliberare de histamină şi alte substanţe tisulare active, prin reacţia antigen-IgE	şoc anafilactic, urticarie, edem Quincke, rinită alergică, astm bronşic etc.	peniciline, dextrani, aspirină etc.
Tip II, citotoxic	citotoxicitate prin reacţia între celule purtătoare de haptene medicamentoase şi IgG	anemie hemolitică imună şi autoimună	peniciline, cefalotină, rifampicină, sulfamide, PAS, fenacetină, chinidină
		trombocitopenie imună	sulfamide, rifampicină, chinidină, diuretice tiazidice, tioamide antitiroidiene
		granulocitopenie imună	aminofenazonă, fenilbutazonă, tioamide antitiroidiene, clorpropamidă, sulfamide
Tip III, prin complexe imune	inflamaţie prin complexe antigen-IgG circulante, depuse în vasele mici	boala serului	peniciline, sulfamide, tioamide antitiroidiene
		urticarie, edem Quincke	aspirină, peniciline
		vascularitate	peniciline, sulfamide, tioamide antitiroidiene
		pneumopatie	nitrofurantoină, PAS, sulfamide
		manifestări renale	peniciline (mai ales meticilină)
Tip IV, alergie mediată celular	infiltrate monocelulare perivenulare, determinate de limfokinele eliberate de limfocitele sensibilizate	dermatite de contact	neomicină local etc.
		exanteme maculopapulare	barbiturice, sulfamide
		eritem polimorf	sulfamide, barbiturice, fenazonă, salicilaţi, peniciline, izoniazidă

laritele, pneumonia cu precipitine. Penicilinele, sulfamidele, PAS-ul, nitrofurantoina și alte medicamente pot provoca unul sau altul din aceste sindroame. Rareori se dezvoltă sindroame asemănătoare unor boli de colagen, mai ales *sindroame lupoide*, semnalate în cazul tratamentului îndelungat cu doze mari de hidralazină, procainamidă, izoniazidă. Tot o

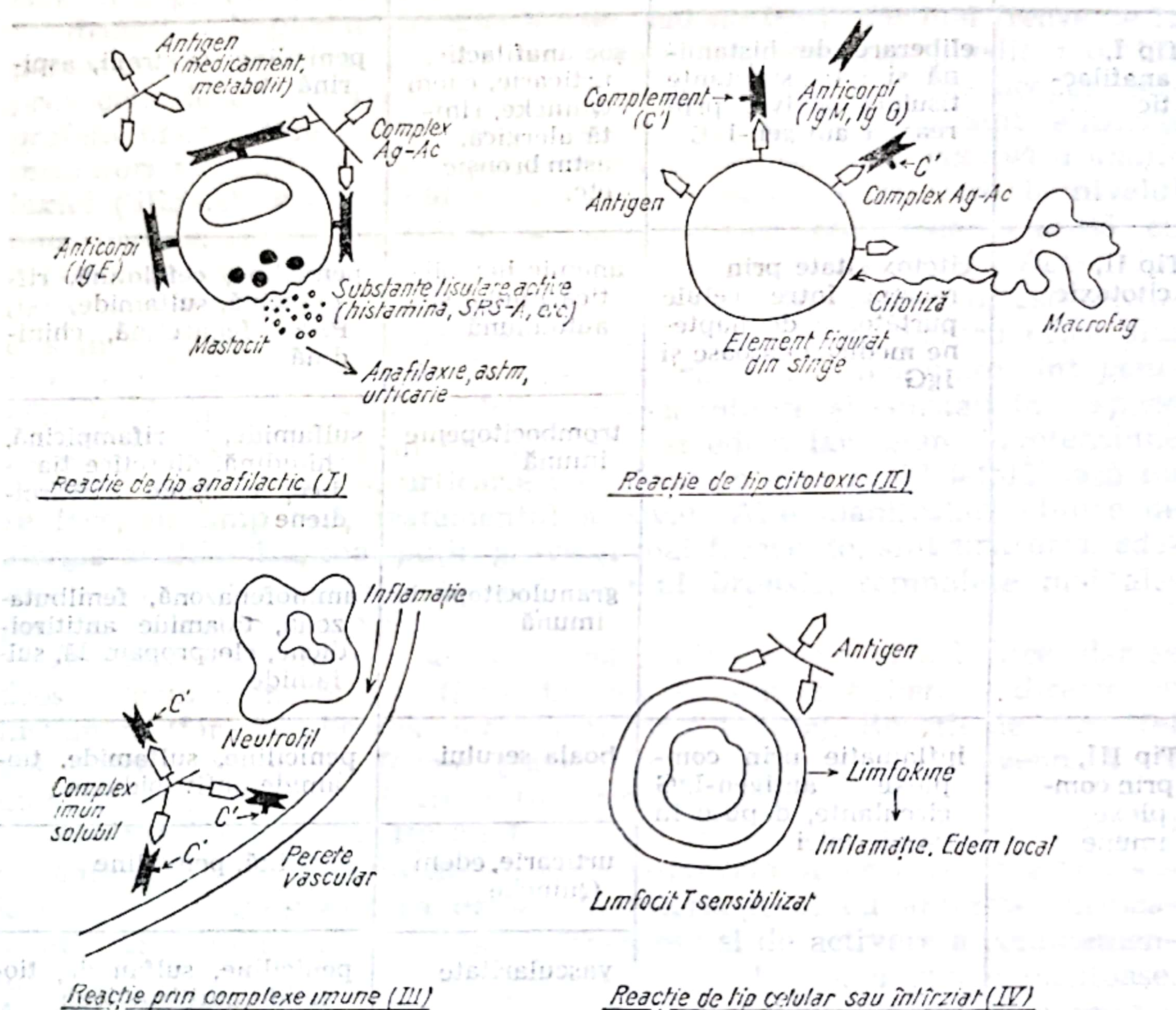


Fig. 21. — Diferitele tipuri de reacții alergice (schematic).

alergie de tip III este considerat sindromul de mare gravitate, care survine, rareori, sub influența fenindionei și care se manifestă prin necroză largă a pielii și țesutului subcutanat, însoțită ocazional de necroză corticală renală cu insuficiență renală acută.

Alergia mediată celular, de *tip IV*, face parte din categoria reacțiilor întîrziate și se datorește intervenției limfocitelor sensibilizate (anticorpii circulanți lipsesc), care eliberează limfokine, generînd infiltrate monocelulare perivenulare. Manifestările sînt de obicei cutanate, cea mai caracteristică fiind *dermatita de contact*, provocată, de exemplu, de anumite antibiotice pentru uz local — neomicină, framicetină, gentamicină.

Principalul mijloc de decelare a stării alergice este *anamneza îngrijită*, în vederea descoperirii, în antecedente, a unor manifestări specifice față de medicamentul respectiv. *Testele cutanate*, cu excepția celor epi-

cutanate, sînt periculoase și nu sînt fidele, astfel încît utilitatea lor este mult limitată. Verificarea alergiei prin reintroducerea medicamentului în organism este periculoasă, iar informațiile obținute sînt relative. Punerea în evidență a *anticorpilor circulanți* are valoare în cazul accidentelor hematologice. Testarea *reactivității specifice a limfocitelor* (transformarea limfoblastică, rozetele, migrația leucocitară) nu permite întotdeauna obținerea de rezultate în corelație cu situația clinică. În general, explorările de laborator pot semnala riscuri, dar nu permit excluderea alergiei la un medicament.

Profilaxia alergiei medicamentoase presupune, în primul rînd, folosirea cu mult discernămînt a substanțelor cu risc mare. Aplicarea locală — pe piele, la nivelul conjunctivei, al mucoasei nazale — a unor preparate cunoscute ca foarte antigenice este contraindicată. Trebuie excluse toate formele farmaceutice pentru uz local, conținînd peniciline și sulfamide. Este necesar ca bolnavii să evite atît medicamentele față de care sînt alergici, cît și substanțele înrudite (față de care alergia poate fi încrucișată). Atunci cînd este indispensabilă administrarea unui medicament la care bolnavul este sensibilizat, se poate încerca *desensibilizarea specifică,* începînd cu doze foarte mici, introduse intracutanat. Desensibilizarea nu este lipsită de pericol și trebuie efectuată numai în situații speciale, în mediu spitalicesc, sub control strict. Mecanismul desensibilizării nu a fost precizat. Este posibil să intervină fie fenomenul de *inhibiție haptenică* (competiție pentru anticorpi între antigenul activ haptenă-proteină și haptena, inactivă ca atare), fie fenomenul de *blocare a antigenului* (prin fixarea de imunoglobulinele circulante, înainte de a ajunge la reaginele responsabile de reacția anafilactică).

Reacțiile alergice medicamentoase impun oprirea imediată a medicației declanșatoare. Ele se tratează, după caz, cu *antihistaminice, adrenalină, cortizoni.* În șocul anafilactic se injectează imediat adrenalină, de preferință intravenos lent (0,5 mg în 10 ml, introduse în 5—15 minute); dacă colapsul persistă, se introduce intravenos lent, sau în perfuzie, hemisuccinat de hidrocortizon 250—500 mg; în caz de edem glotic este necesară intubația sau traheostomia. În boala serului se folosesc simpatomimetice și în formele grave cortizoni sau ACTH. Pentru astmul alergic se recomandă bronhodilatatoare simpatomimetice, aminofilină, cromoglicat disodic, eventual cortizoni. În urticarie sînt eficace antihistaminice, iar în dermatitele alergice, antihistaminice, la nevoie cortizoni local sau sistemic.

3.2. STĂRILE PATOLOGICE PRODUSE DE MEDICAMENTE

Reacțiile adverse pot îmbrăca aspecte de sindrom sau boală, uneori greu de diagnosticat etiologic și greu de diferențiat între alte stări patologice, inclusiv cea tratată. Recunoașterea stărilor patologice medicamentoase este importantă, deoarece îndepărtarea medicamentului cauzal este adesea indispensabilă pentru vindecare; în anumite situații — reacții alergice, reacții idiosincrazice — se impune evitarea și în viitor a substanței incriminate, eventual a unor compuși înrudiți chimic sau farmacodinamic cu aceasta.

3.2.1. STĂRILE PATOLOGICE CARDIOVASCULARE PRODUSE DE MEDICAMENTE

O serie de medicamente pot provoca tulburări la nivelul aparatului cardiovascular, manifestate prin insuficiență cardiacă, aritmii, ischemie miocardică, hipotensiune sau hipertensiune arterială.

Insuficiența cardiacă poate fi declanșată sau agravată prin medicamente care deprimă funcția inimii, cum sînt chinidina, procainamida, fenitoina (în doze mari). Blocantele beta-adrenergice de felul propranololului, care privează inima de influențele simpatice și catecolaminergice cardiostimulatoare, pot produce decompensare la anumiți bolnavi, la care pompa cardiacă funcționează la limită, asigurarea debitului cardiac fiind dependentă în mod critic de stimularea adrenergică. Această categorie de medicamente trebuie folosită cu prudență în caz de insuficiență cardiacă și numai după o digitalizare prealabilă corectă. Verapamilul poate de asemenea favoriza decompensarea, scăzînd disponibilitatea ionilor de calciu pentru mecanismul contractil.

Alte medicamente pot provoca insuficiență cardiacă prin lezarea miocardului. Astfel, daunorubicina (rubidomicina) și dexorubicina (adriamicina), administrate timp îndelungat, în doze mari, pot produce o decompensare progresivă, cu evoluție rapidă și severă, de multe ori mortală. Fenomenul apare după cîteva luni de tratament și este frecvent pentru o doză totală de dexorubicină depășind 550 mg/m^2. Toxicitatea miocardică a celor 2 antibiotice anticanceroase este crescută prin iradiere sau dacă se asociază ciclofosfamida. Emetina este de asemenea toxică pentru miocard. Ea provoacă, mai ales la doze mari, o cardiomiopatie cu aritmii, dureri precordiale, alterări electrocardiografice, uneori insuficiență cardiacă cu hipotensiune, care poate avea o evoluție gravă. Acidul acetilsalicilic, fenilbutazona, clorpromazina, metiltiouracilul, PAS-ul, sulfamidele, benzatinpenicilina G, streptomicina sînt rareori cauze de *miocardită* de natură alergică, însoțită deseori de manifestări sistemice care dovedesc această patogenie (urticarie, edem angioneurotic).

O altă categorie de medicamente dăunătoare la bolnavii cu insuficiență cardiacă, ca și la hipertensivi, sînt cele care favorizează *retenția hidrosalină*. În această grupă sînt cuprinse unele preparate cortizonice — cortizonul, hidrocortizonul și în măsură mai mică prednisonul și prednisolonul —, aldosteronul și dezoxicorticosteronul, carbenoxolona (antiulceros cu acțiuni de tip mineralcorticoid), estrogenii, androgenii, fenilbutazona.

Aritmiile ectopice, ca și *blocul*, pot fi de origine medicamentoasă. Digitalicele provoacă aritmii la 10—20% din bolnavii cu insuficiență cardiacă. Hipokaliemia (provocată de folosirea concomitentă de diuretice energice), hipercalcemia, hipoxia, miocardul bolnav cresc riscul aritmiilor. Sînt mai frecvente extrasistolele ventriculare, mai ales ritmul bigeminat, tahiaritmiile joncționale și ventriculare, tahicardia atrială cu bloc. Glicozidele cu acțiune intensă și rapidă, injectabile intravenos, mai ales strofantina G, pot fi uneori cauză de aritmii grave, mergînd pînă la fibrilație ventriculară. Antiaritmicele de elecție în intoxicația digitalică sînt fenitoina și lidocaina, care au avantajul de a nu modifica practic conducerea atrioventriculară și intraventriculară.

TABELUL X

STĂRI PATOLOGICE ÎN DOMENIUL CARDIOVASCULAR ȘI PRINCIPALELE MEDICAMENTE CARE LE POT PRODUCE

Starea patologică		Medicamentele cu risc
Favorizarea insuficienței cardiace prin	deprimarea contracției miocardice	chinidină, procainamidă, beta-blocante, verapamil
	lezarea miocardului	daunorubicină, doxorubicină, emetină
	retenție hidrosalină	cortizoni, aldosteron, carbenoxolonă, fenilbutazonă
Aritmii		digitalice, chinidină, procainamidă, amine simpatomimetice, levodopa, antidepresive triciclice, litiu, neuroleptice fenotiazinice, emetină, daunorubicină, doxorubicină, lincomicină
Agravarea cardiopatiei ischemice prin	vasoconstricție coronariană	vasopresină, ergotamină, metisergidă
	hipotensiune brutală	ganglioplegice, guanetidină
	tahicardie, creșterea metabolismului miocardic	alfa-adrenolitice (tolazolină), beta-simpatomimetice (adrenalină, izoprenalină), tiroxină
Hipotensiune arterială severă, colaps		simpatoplegice (guanetidină), chinidină, procainamidă (doze mari i.v.), clorpromazină, antidepresive triciclice, levodopa
Hipertensiune arterială		amine simpatomimetice vasoconstrictoare, ergotamină, vasopresină, anorexigene, estrogeni, anticoncepționale, aldosteron, carbenoxolonă, cortizoni

Chinidina provoacă ocazional aritmii ectopice ventriculare — extrasistole, tahicardie, chiar fibrilație — datorite asincronismului repolarizării ventriculare. Dozele excesive de chinidină, administrate oral, sau procainamida, injectată intravenos rapid, deprimă marcat conducerea intraventriculară și provoacă bloc, mai ales în prezența unor leziuni preexistente ale miocardului specific; asemenea tulburări sînt relativ rare pentru fenitoină și lidocaină.

Aminele simpatomimetice acționează receptorii $beta_1$-adrenergici de la nivelul miocardului, stimulînd toate funcțiile inimii. Se produce tahicardie sinuzală, pot apărea ritmuri ectopice, datorite favorizării automatismului extrasinuzal. Aritmiile pot fi grave, mai ales dacă intervin factori favorizanți asociați — hiperexcitabilitate miocardică la bolnavii cu afecțiuni cardiace, hipertiroidism (hormonii tiroidieni potențează efectele simpatomimetice), tulburări electrolitice (hipokaliemie, hipercalcemie), asocierea unor medicamente care cresc excitabilitatea miocardică (de exemplu unele anestezice generale, halotan, ciclopropan). În aceste situații adrenalina, izoprenalina și alte simpatomimetice sînt contraindicate.

Alte substanțe medicamentoase care pot fi cauze de aritmii sînt:

— levodopa poate provoca extrasistole și tahicardie paroxistică supraventriculară, foarte rar fibrilație atrială; crește ritmul ventricular în caz de fibrilație sau flutter atrial (crește conducerea atrioventriculară);

— antidepresivele triciclice — imipramina, amitriptilina — pot provoca tahicardie, tulburări de conducere și anomalii de repolarizare pe electrocardiogramă (mai ales în prezența antecedentelor cardiace și la bătrîni);

— preparatele de litiu pot provoca aritmii ventriculare, bradicardie;

— fenotiazinele neuroleptice pot provoca tahicardie sinuzală; dozele mari, administrate îndelungat, pot fi cauză de anomalii electrocardiografice, bloc atrioventricular, tahicardie, chiar fibrilație ventriculară (mai ales pentru tioridazină);

— emetina poate provoca tahicardie;

— daunorubicina și dexorubicina pot provoca tahicardie supraventriculară, anomalii de conducere, care survin la începutul tratamentului și sînt de obicei reversibile;

— lincomicina poate provoca bradicardie, tulburări de conducere intraventriculară, chiar stop cardio-respirator, uneori ireversibil (în condițiile perfuziei intravenoase cu doze mari de antibiotic).

Anumite medicamente pot fi cauză de *ischemie miocardică* și *agravează cardiopatia ischemică*. Asemenea efecte se datoresc vasoconstricției coronariene, scăderii presiunii de perfuzie în coronare sau creșterii consumului de oxigen al miocardului.

Toate vasoconstrictoarele coronariene — vasopresina, ergotamina, metisergida — pot provoca dureri anginoase, agravează angina de piept, pot precipita infarctul acut de miocard. Ele sînt contraindicate la bolnavii cu cardiopatie ischemică.

Substanțele hipotensive pot agrava ischemia miocardică, acționînd fie prin micșorarea presiunii de perfuzie în coronare, fie prin creșterea consumului de oxigen al miocardului, ca urmare a tahicardiei, compensatorii scăderii presiunii arteriale. Medicamentele antihipertensive prin simpatoplegie, mai ales ganglioplegicele și guanetidina, care au acțiune brutală, favorizează ischemia miocardică la bolnavii cu ateroscleroză coronariană. În acest caz vasele coronare devenite rigide nu se pot dilata și presiunea de perfuzie în miocard scade, sîngele acumulîndu-se în teritoriile în care arteriolele și-au păstrat funcționalitatea și se dilată cînd sînt private de controlul simpatic vasomotor.

Hidralazinele (hipopresol) scad presiunea arterială prin vasodilatație directă; aceasta declanșează reacții reflexe simpatice, cu tahicardie, ceea ce suprasolicită metabolismul miocardic, agravînd ischemia. De asemenea alfa-adrenoliticele vasodilatatoare — tolazolina, fentolamina și mai puțin prazosinul (numai dozele mari) provoacă tahicardie prin hiperfuncție beta-adrenergică relativă, fiind contraindicate la anginoși.

Aminele simpatomimetice — adrenalina, izoprenalina — stimulează inima prin acțiune beta-adrenergică și îi cresc consumul de oxigen. Ele sînt contraindicate la anginoși, deoarece pot provoca accidente ischemice severe. Tiroxina crește mortalitatea prin accidente coronariene, datorită probabil acțiunii permisive a hormonilor tiroidieni față de catecolaminele fiziologice.

Hipotensiune excesivă, colaps pot apărea ca urmare a supradozării substanțelor antihipertensive. Un risc mare îl prezintă, în această privință, simpatoplegicele foarte active, de felul guanetidinei. Caracterul ortostatic al hipotensiunii produse de acestea face ca dozarea să fie dificilă, efectul fiind greu de controlat. Accidente hipotensive, de multe ori cu caracter postural, au fost semnalate de asemenea pentru clorpromazină și alte fenotiazine neuroleptice (mai ales la bătrîni), pentru antidepresivele triciclice și pentru levodopa.

Injectarea intravenoasă de chinidină, procainamidă, fenitoină, repede și în doze mari, poate fi cauză de hipotensiune severă, datorită deprimării directe a miocardului și vasodilatației. Riscul este îndeosebi mare la bolnavii la care funcția inimii este la limită. Propranololul, injectat intravenos, poate de asemenea provoca hipotensiune, datorită deprimării miocardului contractil și bradicardiei, cu scăderea marcată a volumului cardiac.

Un număr mare de medicamente pot crește presiunea arterială, acționînd prin diferite mecanisme — stimulare simpatică, vasoconstricție directă, creșterea activității sistemului renină-angiotensină, favorizarea retenției de sare și apă. Astfel, sînt capabile să producă *hipertensiune arterială* aminele simpatomimetice (inclusiv cele conținute în preparatele decongestive, recomandate pe cale generală pentru tratamentul simptomatic al guturaiului și răcelii comune), asociațiile antimigrenoase pe bază de ergotamină, medicamentele anorexigene de felul amfetaminei și unor derivați asemănători, antidepresivele (triciclice și IMAO), vasopresina și preparatele de retrohipofiză, dezoxicorticosteronul și aldosteronul, carbenoxolona, cortizonul și hidrocortizonul, hormonii estrogeni și pilulele anticoncepționale, androgenii, fenilbutazona. Aceste medicamente trebuie folosite cu prudență la persoanele în vîrstă și sînt contraindicate la bolnavii hipertensivi.

3.2.2. STĂRILE PATOLOGICE ALE SÎNGELUI PRODUSE DE MEDICAMENTE

Medicamentele pot exercita relativ frecvent acțiuni dăunătoare asupra sîngelui, prin intervenția unor mecanisme toxice, alergice sau idiosincrazice. Tulburările afectează elementele figurate (periferice sau din măduvă), hemoglobina sau procesul coagulării. Diagnosticul este ușurat de

disponibilitatea probelor de sînge. Pe prim plan se situează măsurile de profilaxie a unor accidente grave, prin evitarea medicamentelor cu risc mare, controlul sîngelui și educarea bolnavilor pentru a semnala simptomele alarmante (angină, sîngerări etc.).

Unele medicamente pot provoca *aplazie medulară*, afectînd ansamblul hematopoiezei. Insuficiența medulară globală, tranzitorie sau definitivă, poate fi de mare gravitate. Un exemplu este aplazia medulară produsă de cloramfenicol. Antibioticul poate provoca o pancitopenie severă, de natură alergică sau idiosincrazică. Frecvența este de 1/20 000 pînă la 1/30 000. Accidentul, independent de doză, poate surveni după o doză mică, după un tratament prelungit sau la expuneri repetate. Fenomenele clinice pot fi precoce sau tîrzii (după 2 luni sau mai mult de la oprirea tratamentului). Mortalitatea este de 50 pînă la 100%. Această reacție adversă, foarte gravă, trebuie deosebită de inhibarea toxică a hematopoiezei prin cloramfenicol, care apare numai la dozele mari și se manifestă prin anemie (cu scăderea cantității de hemoglobină, creșterea sideremiei, scăderea numărului eritroblaștilor și apariția de forme tinere vacuolizate, reticulocitopenie), leucopenie, ușoară trombocitopenie, reversibile la oprirea medicației.

Agranulocitoza poate fi una din manifestările aplaziei medulare — cum este cazul pentru cloramfenicol — sau se datorește afectării specifice a granulocitelor, în măduvă sau în sîngele periferic, prin mecanism toxic sau imun. Astfel, substanțele citotoxice anticanceroase — agenți alkilanți (de exemplu ciclofosfamida) sau antimetaboliți (mercaptopurina, fluorouracilul, metotrexatul) pot fi cauză de agranulocitoză toxică, însoțită de cele mai multe ori de trombocitopenie. Aminofenazona provoacă leucopenie cu granulocitopenie cu o frecvență de pînă la 0,5%. Accidentul este independent de doză și se manifestă clinic prin febră, frisoane, dureri osoase, stare de colaps. Fenomenele sînt de obicei reversibile la oprirea medicației, dar reluarea tratamentului, chiar cu doze foarte mici, le declanșează din nou, uneori cu consecințe fatale (cauza cea mai frecventă a morții este infecția necontrolabilă). Fenomenul este de natură alergică — granulocitele din sîngele circulant sînt distruse prin anticorpi specifici (alergie de tip II). Noraminofenazona, fenilbutazona (sensibilizare încrucișată cu aminofenazona), sulfonamidele (antibacteriene, antidiabetice), tioamidele antitiroidiene pot de asemenea provoca agranulocitoză prin alergie citolitică. Clorpromazina și alte fenotiazine pot produce agranulocitoză prin acțiune toxică asupra celulelor medulare în multiplicare (interferă probabil cu sinteza ADN). Fenomenele clinice apar după 2—6 săptămîni de tratament cu doze mari și se manifestă prin febră și frisoane, angină, ulcerații ale mucoaselor. Prognosticul acestui accident rar este sever dacă medicația nu se întrerupe de la primele simptome.

Anemia aplastică medicamentoasă survine rareori, dar este de regulă de mare gravitate. Poate fi produsă de agenți alkilanți citotoxici (mai ales melfalan), cloramfenicol, aminofenazonă, fenilbutazonă și alți derivați de pirazolon, săruri de aur. Se datorește aplaziei medulare, de natură toxică, dar mai ales alergică.

O serie de substanțe medicamentoase interferează dispoziția biochimică și/sau acțiunile acidului folic sau cianocobalaminei, provocînd *anemii*

TABELUL XI

STĂRI PATOLOGICE LA NIVELUL ELEMENTELOR FIGURATE ALE SÎNGELUI ŞI PRINCIPALELE MEDICAMENTE CARE LE POT PROVOCA

Starea patologică	Medicamentele cu risc
Aplazie medulară	cloramfenicol, peniciline, streptomicină, sulfamide, fenitoină, acid acetilsalicilic, fenacetină, aminofenazonă, fenilbutazonă, oxifenbutazonă, acetazolamidă, tolbutamidă, clorpropamidă, tioamide antitiroidiene
Agranulocitoză	agenţi alkilanţi, antimetaboliţi citotoxici, cloramfenicol, peniciline, streptomicină, sulfamide, fenitoină, acid acetilsalicilic, aminofenazonă, noramidopirină, fenilbutazonă, aur, fenindionă, acetazolamidă, acid etacrinic, carbutamidă, clorpropamidă, tolbutamidă, mepacrină, chinină, barbiturice, clordiazepoxid, clorpromazină, tioamide antitiroidiene
Anemie aplastică	melfalan, cloramfenicol, tetracicline, peniciline, streptomicină, sulfamide, fenitoină, trimetadionă, acid acetilsalicilic, aminofenazonă, fenilbutazonă, aur, acetazolamidă, tolbutamidă
Anemie megaloblastică	metotrexat, trimetoprim, pirimetamină, triamteren, cicloserină, izoniazidă, fenitoină, primidonă, barbiturice, alcool, mestranol, anticoncepţionale, colchicină, neomicină, metformin
Anemie hipocromă	plumb, izoniazidă, pirazinamidă, cicloserină, cloramfenicol, alcool, anticoagulante, aspirină
Anemie hemolitică	*normal:* peniciline, cefalotină, rifampicină, izoniazidă, PAS, sulfamide, indometacină, fenacetină, clorpromazină, levodopa, metildopa, chinină, chinidină, clorpropamidă; *deficit de G-6PD:* primachină, mepacrină, chinină, chinidină, sulfamide, sulfone, izoniazidă, PAS, acid nalidixic, nitrofurantoină, furazolidonă, cefalotină, cloramfenicol, fenacetină, indometacină, mefenitoină, probenecid
Trombocitopenie	agenţi alkilanţi, antimetaboliţi citotoxici, cloramfenicol, peniciline, streptomicină, rifampicină, PAS, sulfamide, fenitoină, acid acetilsalicilic, fenilbutazonă, aur, chinină, chinidină, acetazolamidă, tiazide, apronalidă, barbiturice, meprobamat, antihistaminice, estrogeni, cortizoni, tioamide

megaloblastice. Printre acestea metotrexatul, trimetoprimul (din compoziţia cotrimoxazolului), pirimetamina, triamterenul, fenitoina, primidona, barbituricele, metformina, mestranolul şi anticoncepţionalele, izoniazida, cicloserina împiedică utilizarea sau absorbţia acidului folic, putînd fi (rareori) cauză de anemie megaloblastică. Tulburările apar pentru dozele mari şi tratamentul îndelungat, fiind favorizate de asocierea acestor medicamente între ele, de alcoolismul cronic sau de carenţa alimentară de folaţi. Colchicina, neomicina, metformina, administrate prelungit, pot

produce, mai ales la alcoolici, anemie megaloblastică prin deficit de cianocobalamină.

Anemii hipocrome pot apărea în intoxicația cu plumb (tulbură sinteza hemului) și în cazul tratamentului de durată cu izoniazidă, pirazinamidă, cicloserină, cloramfenicol, ca și la alcoolici (se produce un deficit de piridoxină). Hemoragiile favorizate de unele medicamente — anticoagulante, aspirină etc. — determină uneori anemii hipocrome feriprive.

Anemiile hemolitice pot fi produse de unele medicamente prin intervenția unor mecanisme imune — de exemplu penicilinele, cefalotina, rifampicina, PAS-ul, sulfamidele, chinina, chinidina, fenacetina. Incidența este mică, dar manifestările pot fi severe (hemoliză masivă cu insuficiență renală). Metildopa, levodopa, acidul mefenamic provoacă uneori anemie hemolitică prin mecanism autoimun. Bolnavii tratați cronic cu metildopa, în doze mari, prezintă testul Coombs direct pozitiv în proporție de circa 15%, hemoliza survenind în 1% din cazuri.

O altă categorie de anemie hemolitică este aceea care apare la persoanele cu *deficit de glucozo-6-fosfatdehidrogenază* în hematii. Acest deficit metabolic genetic determină o scădere marcată a cantității de glutation redus în hematii, factor critic pentru menținerea integrității membranelor acestor celule. Consecutiv, apare o sensibilitate exagerată, cu caracter idiosincrazic, la acțiunea hemolizantă a unor medicamente, printre care primachina și alte antimalarice 8-aminochinolinice, chinina, sulfamidele, sulfonele, nitrofurantoina, fenacetina. Hemoliza este uneori însoțită de methemoglobinemie. Tulburările sînt în general minore; rareori se produce hemoglobinurie și evoluția este severă.

Trombocitopenia medicamentoasă poate apărea în cadrul aplaziei medulare, produsă, de exemplu, prin citotoxice sau cloramfenicol. Alteori ea se datorește unei acțiuni elective de inhibare a formării plachetelor sau de distrugere a acestora în sînge, de obicei prin mecanism alergic citolitic. Clinic apar hemoragii la nivelul mucoaselor, peteșii, rareori sîngerări masive. Fenomenele regresează repede după oprirea medicației. Principalele substanțe capabile să determine trombocitopenie sînt diureticele tiazidice, estrogenii, cortizonii, chinina, chinidina, rifampicina, tioamidele antitiroidiene, apronalida. Diureticele tiazidice, de exemplu, provoacă o trombocitopenie progresivă, moderată, evidentă după o lună de tratament (sau mai mult); în condițiile tratamentului prelungit această reacție adversă poate afecta pînă la 26% din bolnavi.

Fenomene hemoragice pot fi declanșate și prin *inhibarea funcției plachetelor*, cu prelungirea consecutivă a timpului de sîngerare. Așa acționează acidul acetilsalicilic, fenilbutazona, sulfinpirazona, unele neuroleptice fenotiazinice. Asocierea acestor substanțe cu medicamente anticoagulante trebuie evitată, considerînd riscul mare de accidente hemoragice severe.

Estrogenii în doze mari și anticoncepționalele orale, administrate îndelungat, favorizează procesul de *tromboză*. Studii retrospective au dovedit o ușoară creștere a afecțiunilor tromboembolice (tromboflebită, embolie pulmonară, tromboză cerebrală și retiniană) la femeile care iau anticoncepționale. Orice semn clinic de tromboză și embolie impune oprirea acestei medicații, iar antecedentele tromboembolice constituie o contraindicație relativă.

3.2.3. STĂRILE PATOLOGICE RENALE PRODUSE DE MEDICAMENTE

Nefropatiile medicamentoase sînt frecvente. Caracteristicile rinichiului, care îl fac îndeosebi vulnerabil, sînt: circulația bogată și întinderea mare a capilarelor glomerulare, eliminarea multor medicamente prin urină (filtrare glomerulară, secreție tubulară), gradientul de concentrație corticomedulară a unora dintre acestea. Se pot produce nefropatii acute tubulare sau interstițiale, nefropatii cronice glomerulare și interstițiale, tubulopatii cronice, cristalurie.

Antibioticele aminoglicozidice sînt nefrotoxice, în măsură mai mare sau mai mică, după produs. Ele provoacă *nefropatii tubulare* sau *tubulo-interstițiale acute*, cu proteinurie, leucociturie, hematurie, creșterea concentrației ureei și creatininei din sînge. Fenomenele sînt obișnuit reversibile la oprirea medicației. Principalii factori care favorizează nefrotoxicitatea sînt vîrsta înaintată, infecțiile grave, asocierea cu alte medicamente nefrotoxice. Toxicitatea neomicinei, framicetinei și paromomicinei este atît de mare încît aceste antibiotice nu se pot administra pentru acțiuni sistemice. Kanamicina, amikacina, gentamicina, tobramicina și streptomicina sînt ceva mai puțin toxice. Lezarea rinichiului se produce mai ales pentru dozele mari și la cei cu afecțiuni renale preexistente. În prezența insuficienței renale aceste antibiotice trebuie folosite și dozate cu prudență, mărind mult intervalul între doze, în funcție de *clearance*-ul creatininei; în anumite situații se recomandă controlul dozării prin monitorizarea concentrației sanguine de antibiotice.

Dintre cefalosporine sînt toxice pentru rinichi cefaloridina și cefalotina. Dozele mari (peste 4 g) de cefaloridină pot provoca insuficiență renală acută cu oligoanurie durabilă, datorită dezvoltării unei nefrite tubulointerstițiale acute, cu necroză tubulară. Frecvența acestui accident este mai mică pentru cefalotină. Asocierea cu alte substanțe nefrotoxice (furosemid, gentamicină) crește riscul afectării rinichiului. Rifampicina poate de asemenea provoca nefropatie tubulară acută, dar de natură alergică.

Alte substanțe care se elimină renal și pot produce nefropatii tubulare sau tubulointerstițiale acute, mai ales cînd se administrează în doze mari sau la bolnavii cu insuficiență renală, sînt produsele de contrast iodate, folosite în radiologie, metoxifluranul, fenilbutazona, diureticele mercuriale, dextranii cu greutate moleculară mică, sărurile solubile de bismut.

Fenilbutazona, fenindiona, sulfamidele și mai ales penicilinele — meticilina, mai puțin nafcilina, ampicilina, penicilina G — sînt uneori cauză de nefrită interstițială acută de patogenie alergică. Sindromul, în general benign, este însoțit de regulă de alte manifestări de hipersensibilitate — erupții cutanate, febră etc.

Penicilamina, trimetadiona și alte oxazolidindione antiepileptice, probenecidul, sărurile de aur, sărurile de mercur, administrate timp îndelungat, pot provoca o *nefropatie glomerulară cronică*, însoțită rareori de insuficiență renală. Proteinuria dispare de obicei la oprirea medicației; cîteodată se poate instala un sindrom nefrotic. Tulburările sînt de natură alergică, datorindu-se depunerii de complexe imune circulante în glomeruli.

TABELUL XII

STĂRI PATOLOGICE RENALE ŞI PRINCIPALELE MEDICAMENTE CARE LE POT PROVOCA

Starea patologică	Medicamentele cu risc
Nefropatie tubulară sau tubulointerstiţială	antibiotice aminozidice, unele cefalosporine (cefaloridină, cefalotină), rifampicină, săruri solubile de bismut, metoxifluran, fenilbutazonă, diuretice mercuriale, dextrani cu g.m. mică, produşi iodaţi de contrast
Nefropatie interstiţială acută	fenilbutazonă, fenindionă, sulfamide, unele peniciline (meticilină, nafcilină, ampicilină, penicilină G)
Nefropatie glomerulară cronică	penicilamină, trimetadionă, probenecid, săruri de aur, săruri de mercur
Nefropatie interstiţială cronică	fenacetină, acid acetilsalicilic, fenazonă
Tubulopatii cronice	amfotericina B, tetracicline perimate, demeclociclină, săruri de litiu
Cristalurii	unele sulfamide (sulfadiazină, sulfafenazonă), ampicilină, primidonă, mercaptopurină
Favorizarea retenţiei azotate prin acţiune antianabolică	tetracicline
Nefrocalculoză, insuficienţă renală	compuşi de calciu, vitamină D (abuziv)

Consumul cronic abuziv de „preparate antinevralgice“ provoacă uneori *nefrită interstiţială cronică* şi *necroză papilară*. Deoarece componenta comună obişnuită este fenacetina, aceasta este principalul medicament suspectat, de unde denumirea de *nefropatie fenacetinică*. Este posibil ca şi alte analgezice antipiretice — paracetamolul, acidul acetilsalicilic, fenazona, aminofenazona, fenilbutazona — să contribuie la afectarea rinichiului. Se apreciază că pentru provocarea nefropatiei sînt necesare 5 pînă la 8 comprimate luate zilnic, timp de 3 ani sau mai mult, ceea ce corespunde unei doze totale de circa 1 000 g fenacetină (dar variaţiile individuale sînt mari). Boala a fost descoperită iniţial (începînd din 1953) la muncitorii unor fabrici de ceasuri din apusul Europei, care primeau zilnic antinevralgice în scopul evitării cefaleei (ce dăuna producţiei). Actualmente abuzul este adesea legat de un teren psihic care favorizează dependenţa medicamentoasă.

Clinic apare la început poliurie cu sete, urina este diluată (concentrația osmotică sub 600 mOsm, densitatea sub 1 020) și alcalină, modificările de sediment sînt de obicei minore — leucociturie, uneori hematurie microscopică, proteinurie discretă. Pe parcurs pot apărea episoade dureroase de tip colică, sau se dezvoltă infecții supraadăugate. Uneori boala evoluează către insuficiență renală. Oprirea medicației are drept rezultat vindecarea sau ameliorarea, la începutul bolii, stabilizarea evoluției, dacă a apărut insuficiența renală.

Anatomopatologic leziunea primară este nefrita interstițială la nivelul medulei; fibroza consecutivă obstruează vasele, determinînd ischemia papilei renale, care se necrozează și se detașează în pelvis. Radiografic, rinichii sînt mici și cu conturul neregulat, se văd calcificări ale papilelor; urografia excretorie poate evidenția amputații papilare.

Nefropatia fenacetinică este probabil de natură toxică. Au fost incriminați metaboliți ai fenacetinei — paracetamolul, 2-hidroxifenetidina — care se concentrează în porțiunea internă a medulei rinichiului. Acumularea este favorizată de ingestia limitată de lichide. Este posibil ca la ischemia regiunii papilare să contribuie anemia funcțională, care apare la cei care abuzează de fenacetină (medicamentul are proprietăți hemolitice și methemoglobinizante). În afara patogeniei toxice, se presupune intervenția unor tulburări imunologice, datorită fenetidinei (metabolit N-dezacetilat al fenacetinei), care generează o hipersensibilitate alergică de tip citolitic.

În ultimul timp s-a semnalat o frecvență crescută de *cancer bazinetal* la consumatorii cronici de antinevralgice cu fenacetină. A fost incriminată 3-hidroxifenetidina, un metabolit iritant pentru căile urinare.

Amfotericina B, antibiotic antifungic, produce deseori nefropatie cu aspect de *tubulopatie distală cronică*. Fenomenele sînt de obicei minore și reversibile. Simptomele constau în creșterea ureei și creatininei sanguine, acidoză metabolică, hipokaliemie, cilindrurie. Rareori apare o insuficiență renală acută gravă, cu stare de șoc. Fenomenele se datoresc vasoconstricției arteriolare renale și lezării directe a tubului distal.

Tetraciclinele, administrate la bolnavii cu insuficiență renală, favorizează *retenția azotată* și cresc uremia (sînt contraindicate). Acest efect se datorește probabil acțiunii de scădere a anabolismului proteic. Preparatele vechi sau conservate în condiții necorespunzătoare pot provoca un sindrom toxic caracteristic de tip *Fanconi*, cu poliurie și polidipsie, pierdere de potasiu, proteinurie, aminoacidurie, glicozurie, cilindrurie, acidoză, reversibile la oprirea tratamentului. Demeclociclina a fost incriminată în apariția unui *diabet insipid nefrogen*, expresie a unei tubulopatii cronice: poliuria este reversibilă la oprirea medicației. Tulburări asemănătoare au fost semnalate pentru sărurile de litiu.

Numeroase medicamente pot *cristaliza în urină*, mai ales cînd sînt administrate în doze mari, în condițiile unei diureze slabe și la un pH al urinei care favorizează precipitarea din soluție. Printre acestea sînt unele sulfamide puțin solubile (sulfadiazina, sulfamerazina), ampicilina, primidona, mercaptopurina. De obicei se produc hematurii microscopice, lipsite de importanță. În cazul sulfamidelor sînt cunoscute, din trecut, cazuri de anurie prin obstrucție tubulară. Acest accident poate fi evitat prin

ingestia de cantități mari de lichide, alcalinizarea urinei și, mai ales, prin folosirea sulfamidelor moderne, bine solubile.

Dintre substanțele citotoxice, ciclofosfamida, un agent alkilant, produce frecvent fenomene de *cistită acută*, foarte dureroasă, însoțită de hematurie. Iritarea puternică a mucoasei vezicii se datorește eliminării prin urină a unor metaboliți agresivi. Ingestia abundentă de lichide evită sau diminuează riscul cistitei.

Compușii de calciu, folosiți abuziv, timp îndelungat, ca antiacide, la ulceroși, pot *crește calcemia*. La bolnavii renali se dezvoltă uneori un sindrom caracterizat prin hipercalcemie, hipertensiune arterială și *insuficiență renală*. Aceleași fenomene au fost semnalate la consumatorii cronici de bicarbonat de sodiu și produse lactate (sindromul „lapte-alcaline"). Vitamina D_2 administrată în doze mari, depășind 50 000 u.i. zilnic, poate provoca hipercalcemie cu calcificări tisulare multiple, *nefrocalcinoză* și, în cele din urmă, insuficiență renală (tratamentul trebuie oprit din timp).

3.2.4. STĂRI PATOLOGICE GASTROINTESTINALE PRODUSE DE MEDICAMENTE

Multe medicamente, administrate pe cale orală, afectează motilitatea și secrețiile digestive, pot provoca iritație, chiar leziuni ulcerative ale mucoasei gastrointestinale. Aceste fenomene pot apărea, uneori, și în condițiile administrării parenterale.

Greața și voma survin fie ca o consecință a acțiunii iritante la nivelul mucoasei gastrice, fie datorită stimulării formațiunilor centrale care controlează reflexul vomei (zona chemoreceptoare declanșatoare și centrul vomei). Dintre substanțele care provoacă frecvent grețuri și vărsături sînt tetraciclinele și alte antibiotice, opiaceele, levodopa, aminofilina, digitalicele (în doze mari), estrogenii, sulfatul feros și alte preparate de fier, clorura de potasiu și alte săruri în soluții concentrate.

TABELUL XIII

STĂRI PATOLOGICE GASTROINTESTINALE ȘI UNELE MEDICAMENTE CARE LE POT PRODUCE

Stări patologice	Medicamentele cu risc
Greață și vomă	tetracicline, opiacee, levodopa, aminofilină, digitalice (supradozare), estrogeni, sulfat feros
Gastrită hiperacidă, ulcerații, ulcer gastric sau duodenal	glucocorticoizi, aspirină, fenilbutazonă
Diaree, enterită, colită	purgative iritante (abuziv), antibiotice — peniciline, tetracicline, cloramfenicol, lincomicină, clindamicină —, rezerpină, guanetidină
Constipație	opiacee, codeină, atropină și alte anticolinergice, antiacide (carbonat de calciu, hidroxid de aluminiu), vinblastină, vincristină

Fenomene de *gastrită hiperacidă, ulcerații hemoragice,* mai rar *ulcer gastric* sau *duodenal* au fost semnalate pentru cortizoni și unele antiinflamatorii nesteroidiene. Glucocorticoizii provoacă relativ frecvent, mai ales la dozele mari administrate îndelungat, dispepsie hiperacidă, ocazional ulcer. Caracteristic, simptomele sînt șterse, inflamația este minimă. La ulceroși poate fi declanșată faza acută, se pot produce complicații — hemoragii, perforații. Ulcerul cortizonic este mai frecvent la bolnavii reumatici, care primesc deseori și alte substanțe agresive pentru mucoasa gastrică (aspirină, fenilbutazonă etc.). Acidul acetilsalicilic sau aspirina produce uneori pirozis, de multe ori hemoragii oculte, rareori accidente hemoragice grave (la dozele mari sau cînd se asociază cu anticoagulante). Tratamentul prelungit poate fi cauză de ulcerații multiple în zona antrală. Riscul ulcerului este mare pentru fenilbutazonă, antiinflamator care, dealtfel, este contraindicat la ulceroși. În general, antiinflamatoriile cu acțiune intensă sînt agresive pentru mucoasa gastrică; afirmațiile contrare făcute odată cu apariția de medicamente noi din această grupă sînt, rareori și numai parțial, confirmate în timp.

Cafeina (cafeaua, ceaiul) și alcoolul diluat stimulează secreția gastrică și sînt dăunătoare la ulceroși. Rezerpina, în doze mari, agravează de asemenea boala ulceroasă. Atropina și celelalte substanțe parasimpatolitice, favorizînd spasmul sfincterelor, poate agrava pirozisul la bolnavii cu reflux esofagian sau stenoză pilorică.

Clorura de potasiu, administrată sub formă de preparate care pot elibera brusc sarea la suprafața mucoasei — preparate enterosolubile, preparate retard — provoacă ocazional ulcerații. Acestea sînt mai frecvente în caz de stază esofagiană sau cînd tranzitul gastrointestinal este lent.

Purgativele iritante — fenolftaleina, antrachinone vegetale — folosite abuziv, sînt cauză de *diaree, enterită,* sindrom de *colon iritabil.*

Unele antibiotice au acțiune iritantă și *tulbură echilibrul florei intestinale.* Pot apărea diaree ușoară, mai rar enterită, enterocolită severă (stafilococică, candidiazică), colită nespecifică, colită pseudomembranoasă. Cele mai frecvente semnalări sînt pentru tetracicline, cloramfenicol, peniciline, lincomicină și clindamicină. Ultimele două, administrate în doze mari, atît pe cale orală, cît și parenterală, provoacă relativ frecvent fenomene de colită, inclusiv forme grave de colită pseudomembranoasă.

Antihipertensivele neurosimpatolitice — rezerpina, guanetidina — cresc peristaltismul intestinal. Guanetidina poate fi cauză de episoade diareice marcate.

Constipația medicamentoasă poate apărea sub influența opiaceelor și codeinei, atropinei și altor parasimpatolitice, antiparkinsonienelor, antidepresivelor triciclice și neurolepticelor (mai ales clorpromazina) care au proprietăți anticolinergice. Unele antiacide gastrice cu proprietăți adsorbante și protectoare — carbonatul de calciu, hidroxidul de aluminiu, caolinul — administrate în doze mari, ca și rășinele schimbătoare de ioni, pot acționa constipant. Vinblastina și vincristina, alcaloizi citotoxici, produc de asemenea constipație. Rareori, inhibarea motilității poate merge pînă la *ileus paralitic.* Acest accident a fost semnalat pentru alcaloizii din vinca, pentru ganglioplegice, atropină și alte anticolinergice, pentru morfină.

3.2.5. AFECȚIUNILE HEPATICE PRODUSE DE MEDICAMENTE

Ficatul este un organ vulnerabil la medicamente, acestea trecînd și fiind de multe ori prelucrate la nivelul acestei mari stații de biotransformare. Tulburările hepatice pot fi de natură toxică sau alergică, dar patogenia nu este întotdeauna precisă și unitară. Diagnosticul cauzal este dificil, considerînd posibilitatea suprapunerii unor boli hepatice de altă cauză decît cea medicamentoasă, în special a hepatitei virotice.

Unele medicamente produc *leziuni hepatice necrotice*, cu aspect clinic de *hepatită acută sau subacută*, gravă sau ușoară. În unele cazuri leziunile sînt de natură toxică, fiind, de regulă, provocate de metaboliți alkilanți sau arilanți. Alteori intervin fenomene de hipersensibilitate de natură imunologică sau idiosincrazică. Dozele foarte mari de paracetamol (luate în scop de sinucidere) provoacă necroză hepatică mortală; fenomenul are caracter toxic. Experimental, cisteamina, care reface glutationul în ficat, exercită o acțiune protectoare. Izoniazida poate fi cauză de hepatită cu icter, care se dezvoltă după 3—5 luni de tratament. În general patogenia este considerată ca toxică. Băuturile alcoolice și rifampicina favorizează toxicitatea hepatică a izoniazidei, datorită probabil proprietății inductoare enzimatice (crește producerea unui metabolit acilant toxic). Au fost implicate și fenomene de hipersensibilitate. Halotanul produce, rareori, mai ales în condițiile expunerii repetate, hepatită cu necroză masivă și evoluție adesea foarte severă. Fenomenul ar fi de natură imunologică, dar este posibilă și intervenția unor metaboliți toxici. Metildopa provoacă fenomene de hepatită ușoară (relativ frecvent — pînă la 50%) sau gravă (rar). Simptomele sînt inițial asemănătoare celor din hepatita virotică, dar pot evolua către cronicizare, cu leziuni cicatriceale. Uneori se adaugă un icter colestatic. S-a dovedit, la animale, formarea unui metabolit arilant hepatotoxic, dar în general se apreciază că mecanismul este alergic. Alte medicamente acuzate de a produce uneori hepatită acută sau subacută sînt fenacetina, IMAO, oxifenisatina, sulfamidele, PAS-ul, pirazinamida, etionamida, rifampicina, eritromicina estolat, troleandomicina, 6-mercaptopurina. Afectarea ficatului este probabil de natură alergică, deși nu este exclusă intervenția unor metaboliți toxici.

Tetraciclinele, mai ales dozele mari introduse intravenos la bolnavii cu insuficiență renală sau în ultima parte a sarcinii, pot determina o *steatoză hepatică* caracteristică, cu necroză limitată. Acest proces este dependent de doză, avînd caracter toxic. Se presupune că infiltrarea grasă se datorește inhibării sintezei lipoproteinelor.

Metotrexatul, folosit în doze mari timp îndelungat (mai ales în tratamentul psoriazisului), prezintă riscul lezării ficatului cu *necroză*, datorită toxicității directe. Evoluția este spre *fibroză* și *ciroză*, care afectează circa 50% dintre bolnavii tratați pe o perioadă de 3 ani cu acest antimetabolit citotoxic.

Diferite medicamente pot modifica, prin mecanisme variate, dispoziția biochimică și fiziologică a bilirubinei, provocînd *icter*. Astfel, metiltestosteronul și steroizii anabolizanți alkilați în poziția 17, pot fi cauză de *icter colestatic*. Fenomenul apare predominant pentru administrarea

TABELUL XIV

STĂRI PATOLOGICE HEPATICE (ȘI ÎNRUDITE) ȘI PRINCIPALELE MEDICAMENTE CARE LE POT PRODUCE

Starea patologică	Medicamentele cu risc
Hepatită acută sau subacută	paracetamol, fenacetină, IMAO, metildopa, oxifenisatină, sulfamide, PAS, izoniazidă, pirazinamidă, etionamidă, rifampicină, eritromicină estolat, troleandomicină, mercaptopurină
Hepatită cronică activă	halotan, clorpromazină, metildopa, oxifenisatină
Steatoză hepatică	tetracicline
Ciroză	metotrexat
Icter colestatic	steroizi anabolizanți, metiltestosteron, anticoncepționale, clorpromazină, eritromicină estolat, troleandomicină
Alte ictere prin hiperbilirubinemie neconjugată	iodipamidă (biligrafin), neomicină, sulfamide, salicilați

orală, este dependent de doză, deci de natură toxică și este consecutiv modificării permeabilității canaliculilor biliari, cu creșterea retrodifuziunii constituenților bilei către sînge. Anticoncepționalele orale sînt de asemenea incriminate în apariția icterului colestatic, care apare probabil pe un anumit teren, determinat genetic. Colestaza poate fi și de natură alergică, cum este probabil cazul pentru eritromicina estolat sau pentru troleandomicină, antibiotice care pot fi cauză de icter colestatic cînd se administrează abuziv (pe perioade care depășesc 10 zile sau repetat frecvent). De asemenea clorpromazina poate produce, rareori, icter colestatic alergic, care survine în primele săptămîni de tratament, dispare la oprirea acestuia și reapare, deseori, la reluare. Alte mecanisme care pot determina *creșterea bilirubinemiei neconjugate* au fost descrise pentru novobiocină, antibiotic ce inhibă glucuronoconjugarea pigmentului biliar și pentru compușii iodați radioopaci, care împiedică — prin competiție — transferul bilirubinei din plasmă în hepatocite. Un mecanism particular de producere a icterului prin lipsa bilirubinemiei indirecte aparține sulfamidelor și salicilaților. Aceste molecule pot deplasa, prin competiție, bilirubina de pe proteinele plasmatice, crescînd nivelul sanguin al pigmentului în forma sa neconjugată. Fenomenul este semnificativ la nou-născuți, unde se adaugă un deficit metabolic de conjugare a bilirubinei. Atunci cînd aceasta trece în cantitate mare prin bariera hematoencefalică, mai permeabilă la nou-născuți, îndeosebi la prematuri, se produce *icterul nuclear*.

3.2.6. STĂRILE PATOLOGICE ALE APARATULUI RESPIRATOR PRODUSE DE MEDICAMENTE

Medicamentele sînt rareori incriminate în etiologia bolilor respiratorii.

Sindromul astmatic poate fi uneori de cauză medicamentoasă. Frecvența cea mai mare aparține acidului acetilsalicilic, dar și alte antiinflamatorii nesteroidiene pot declanșa accese de astm (mai ales la astmaticii sensibili la aspirină). Mecanismul astmului indus de acidul acetilsalicilic nu este cunoscut. Alte medicamente pot fi cauză de astm prin alergie de tip I sau III. În această categorie sînt cuprinse o serie de antimicrobiene (peniciline, cefalosporine, eritromicină, streptomicină, neomicină, tetracicline, griseofulvină, sulfamide), preparate de retrohipofiză pentru prizat, fier dextran, tioamide antitiroidiene.

Astmul poate fi declanșat sau agravat de către propranolol și alte beta-blocante adrenergice, ca și de substanțele parasimpatomimetice (neostigmină, carbacolină etc.), care fac să predomine influența colinergică cu consecințe bronhoconstrictoare și hipersecretorii.

TABELUL XV

STĂRI PATOLOGICE ALE APARATULUI RESPIRATOR ȘI PRINCIPALELE MEDICAMENTE CARE LE POT PRODUCE

Starea patologică	Medicamentele cu risc
Astm bronșic	acid acetilsalicilic (și alte antiinflamatorii nesteroidiene), antibiotice (peniciline, cefalosporine, eritromicină, streptomicină, neomicină, tetracicline, griseofulvină, sulfamide), retrohipofiză, tioamide antitiroidiene, fier dextran, beta-blocante (propranolol), parasimpatomimetice (neostigmină, carbacolină)
Alveolită și fibroză pulmonară	bleomicină, busulfan, clorambucil, ciclofosfamidă, nitrofurantoină, sulfamide (sulfasalazină), metisergidă, retrohipofiză
Eozinofilie pulmonară	PAS, sulfamide (sulfasalazină), metotrexat
Limfadenopatie hilară	fenilbutazonă, fenitoină, PAS
Lipomatoză mediastinală	glucocorticoizi
Sindrom lupoid cu determinări pulmonare	izoniazidă, hidralazină, procainamidă, fenitoină

Cîteva medicamente citotoxice pot produce *alveolită* cu *fibroză pulmonară* — bleomicina, busulfanul, clorambucilul, ciclofosfamida. Frecvența cea mai mare a acestei reacții adverse a fost semnalată pentru bleomicină (circa 11% din bolnavii tratați, îndeosebi persoane în vîrstă sau care au

făcut anterior radioterapie). Manifestările clinice — tuse, dispnee, uneori febră — apar după cîteva luni de tratament. Prognosticul este sever. Au fost descrise fenomene de alveolită și fibroză și pentru nitrofurantoină, sulfasalazină, metisergidă, preparate de retrohipofiză pentru prizat.

Un sindrom mai benign este *eozinofilia pulmonară,* semnalată pentru nitrofurantoină și, foarte rar, pentru PAS, sulfamide, metotrexat. Se produc infiltrații interstițiale difuze, cu dispnee, tuse, febră și eozinofilie periferică marcată, care dispar la oprirea medicației și uneori apar la reluarea acesteia.

Fenilbutazona, fenitoina, PAS-ul pot provoca o *limfoadenopatie hilară* și *mediastinală,* care pune probleme de diagnostic diferențial. Glucocorticoizii sînt uneori cauză de lipomatoză mediastinală, care regresează repede la oprirea tratamentului.

În cazuri rare pot apărea *sindroame de tip colagenoză,* cu determinări pulmonare, probabil de natură alergică (tip III); afectarea rinichiului este excepțională. Tulburările dispar de obicei în cîteva săptămîni, rareori persistă mai multe luni după oprirea medicației. Dintre substanțele incriminate în producerea de *sindroame lupoide* sînt: izoniazida, hidralazina, procainamida, fenitoina.

3.2.7. ENDOCRINOPATIILE MEDICAMENTOASE

Hormonii sau compușii similari, folosiți ca medicamente, pot provoca tulburări asemănătoare hiperfuncției glandei respective: cortizonii — *sindrom Cushingoid,* insulina și antidiabeticele orale — *reacții hipoglicemice,* hormonii tiroidieni — fenomene de *hipertiroidism* etc. Simptomele apar în condiții de supradozare și sînt reversibile.

Tratamentul continuu, îndelungat, cu doze mari de cortizoni, determină inhibarea sistemului hipotalamo-hipofizo-corticosuprarenal, la început cu *insuficiență funcțională,* apoi cu hipotrofia chiar *atrofia corticosuprarenală.*

Unele medicamente pot activa diabetul latent sau, mai rar, provoacă *diabet* la persoanele normale. În general manifestările sînt modeste și reversibile. În această categorie se încadrează cortizonii, anticoncepționalele orale, medroxiprogesteronul acetat (injectabil), unele diuretice — tiazidele, mai puțin furosemidul și acidul etacrinic. Diazoxidul, administrat repetat, produce *hiperglicemie,* uneori severă.

Alte substanțe au *acțiune gușogenă* și pot fi cauză de *hipotiroidism.* Printre acestea sînt sărurile de litiu, iodul și iodurile (pot provoca atît hipotiroidism cît și hipertiroidism), rareori fenilbutazona, PAS-ul, etionamida. Tioamidele antitiroidiene, administrate la bolnavii cu hipertiroidism, cresc uneori dimensiunea tiroidei, ca urmare a stimulării secreției de tireotrofină hipofizară (secundar micșorării nivelului sanguin de hormoni tiroidieni).

Hormonii steroizi sexuali pot produce, în anumite condiții, *tulburări de menstruație* și dezechilibre în sfera sexuală. Neurolepticele fenotiazinice sînt uneori cauză de tulburări menstruale și *galactoree,* probabil prin acțiune la nivelul hipotalamusului.

Unele medicamente — ciproheptadina, litiul, neurolepticele fenotiazinice, amitriptilina pot *crește apetitul* și determină la anumiți bolnavi creșterea greutății corporale.

Cortizonii, administrați în doze mari, timp îndelungat, *opresc creșterea la copil,* datorită inhibării secreției hormonului somatotrop. Dozele mari de steroizi androgeni și anabolizanți întîrzie sau pot opri creșterea, ca urmare a osificării premature a cartilajelor de creștere.

Osteoporoza cortizonică, mai frecventă cînd cortizonii se administrează în doze mari, prelungit, la bolnavii cu poliartrită reumatoidă sau imobilizați la pat, are o patogenie complexă — acțiune antivitaminică D și tulburarea metabolismului calciului, creșterea catabolismului proteic și inhibarea activității osteoblaștilor, diminuarea secreției hormonului somatotrop.

3.2.8. STĂRILE PATOLOGICE PSIHICE ȘI NEUROLOGICE PROVOCATE DE MEDICAMENTE

Medicamentele pot provoca tulburări psihice și neurologice, favorizate de stări patologice preexistente în domeniul neuropsihic, de insuficiența renală ca și de vîrsta înaintată. Diagnosticul este de multe ori dificil.

Anumiți bolnavi tratați cu barbiturice, îndeosebi bătrînii și cei cu ateroscleroză cerebrală avansată, prezintă alterări ale funcțiilor cognitive și ale comportamentului, care pot progresa către o *stare confuzională.* Antiparkinsonienele anticolinergice, ca și alte substanțe cu proprietăți antiacetilcolinice — antidepresive triciclice, antipsihotice diverse — provoacă uneori un sindrom caracteristic cu perturbări ale memoriei și atenției, dezorientare, anxietate, halucinație.

Tulburări psihotice au fost descrise mai ales cînd fondul psihic sau antecedentele psihotice predispun la asemenea reacții. Ele sînt în general reversibile la întreruperea medicației care le-a provocat.

Sindroame depresive pot fi induse de neurolepticele fenotiazinice și mai cu seamă de rezerpină și haloperidol. Levodopa poate precipita o reacție psihotică depresivă sau maniacală, ca și halucinații. Amfetaminele au uneori un efect anxiogen imediat; administrate timp îndelungat pot provoca depresie sau o reacție psihotică de tip schizofrenic. Hipotensivele ce interferă cu funcția simpaticului — metildopa, guanetidina, betablocantele adrenergice — sînt relativ frecvent cauză de depresie, chiar psihoză depresivă. Aceste reacții au fost puse în legătură cu interferarea unor sisteme catecolaminergice — probabil mai ales dopaminergice — în creier.

Psihoze de tip schizofrenie se pot întîlni la bolnavii tratați cu amfetamine, cortizoni, bromuri, izoniazidă, cicloserină.

Fenomene de *encefalopatie* pot fi precipitate la bolnavii cu insuficiență hepatică, ca urmare a unui tratament diuretic brutal (se produc dezechilibre electrolitice, hipokaliemie), după injectarea de morfină (produce deprimare centrală excesivă) sau după injectarea intravenoasă de lidocaină (a cărei neurotoxicitate crește consecutiv insuficienței procesului de inactivare metabolică în ficat). Cortizonii și retinolul (vita-

mina A), în doze excesive, pot provoca cefalee, tulburări de vedere, creșterea presiunii lichidului cefalorahidian și edem papilar, *simulînd o tumoră cerebrală*. Indometacina produce frecvent *cefalee* însoțită uneori de amețeli și vertij.

O serie de medicamente provoacă *tulburări motorii centrale* — convulsii, sindroame extrapiramidale. Supradozarea anestezicelor locale (prin aplicarea de soluție prea concentrată pe mucoase inflamate sau injectarea intravenoasă accidentală) produce greață, vomă, excitație, *convulsii* tonice sau clonice, urmate uneori de comă. Dozele mari de penicilină, introduse intravenos, sau administrarea intrarahidiană a antibioticului, poate fi cauză de hiperreflexie, convulsii, halucinații. S-au semnalat crize convulsive și pentru izoniazidă sau cicloserină.

Sindroame extrapiramidale pot fi observate în clinicile psihiatrice, în urma dozelor mari de antipsihotice active. Ele se manifestă prin reacții distonice, ataxie, parkinsonism. Acestea sînt în general bine influențate de anticolinergice centrale și reversibile la oprirea medicației. Mai gravă este diskinezia tardivă, mai frecventă la femei și la bătrînii cu leziuni cerebrale, sindrom extrapiramidal care nu beneficiază de anticolinergice și este ireversibil, chiar progresează după oprirea tratamentului. Carbonatul de litiu provoacă uneori, îndeosebi la bătrîni, un sindrom cerebral manifestat prin confuzie, tulburări de vorbire, tremor, mișcări coreoatetozice. Asocierea cu haloperidolul este riscantă, prin creșterea gravității acestui sindrom.

Sindroame cerebeloase sînt posibile în cursul tratamentului cu doze mari de antiepileptice, mai ales fenitoină.

Un sindrom cunoscut sub numele de *neuropatie mielooptică subacută* a fost atribuit folosirii de cliochinol (cifoform, enterovioform), în doze mari, timp îndelungat. Apar tulburări senzitive și motorii, uneori cu pierderea vederii. Sînt interesați nervii periferici, măduva, nervul optic. Acest sindrom survine foarte rar (a fost semnalat mai ales în Japonia). Este posibil un risc și pentru celelalte antiseptice din grupa halochinelor.

Nitrofurantoina administrată în doze mari, sau la bătrîni și în prezența insuficienței renale, poate fi cauză de *polinevrită* senzitivo-motorie, cu caracter ascendent, uneori numai parțial reversibilă la oprirea tratamentului. Vincristina și vinblastina sînt de asemenea neurotoxice — pot produce parestezii și slăbiciune motorie.

3.2.9. STĂRILE PATOLOGICE ALE OCHIULUI ȘI ALE URECHII INTERNE PRODUSE DE MEDICAMENTE

Multe medicamente pot produce reacții adverse la nivelul ochiului și al procesului vizual. Dintre substanțele folosite pentru diferite acțiuni sistemice și care pot provoca fenomene toxice oculare mai importante sînt clorochina, hidroxiclorochina și mepacrina, indometacina, neurolepticele fenotiazinice.

Clorochina și hidroxiclorochina, utilizate timp îndelungat și în doze mari (pentru tratamentul lupusului și al poliartritei reumatoide), pot fi cauză de *modificări ale corneei și retinei*. La nivelul corneei apar uneori

depozite punctiforme galben-brune. Fenomenul — benign — a fost semnalat la circa 50% din bolnavii tratați timp de 3 ani sau mai mult. Mult mai grave sînt alterările retiniene. Modificările de fund de ochi precoce constau în pigmentarea maculei, care treptat se extinde pînă la periferie, însoțind o atrofie ireversibilă a retinei. Manifestarea clinică este tîrzie — se produce o diminuare a cîmpului vizual (scotom central sau paracentral), tulburarea vederii colorate și a adaptării la întuneric. Retinita survine numai la dozele mari: 250—750 mg clorochină sau 200—400 mg hidroxiclorochină zilnic, doze totale depășind 300 g (3 ani de tratament). Indometacina, administrată prelungit, poate fi cauză de depozite corneene și tulburări retiniene, incluzînd afectarea maculei. Fenotiazinele neuroleptice — clorpromazina și mai ales tioridazina — pot produce de asemenea depozite pe cornee și în partea anterioară a cristalinului (fără afectarea vederii), retinită pigmentară. Alterările debutează după circa 18 luni de tratament cu doze mari — peste 200 mg/zi și sînt foarte frecvente la doze totale de 2 500 g (recomandate uneori în psihiatrie).

Medicația cortizonică poate fi cauză de complicații oculare. Glucocorticoizii pot *crește presiunea intraoculară*. Efectul apare mai ales în condițiile aplicării locale, la nivelul ochiului, timp de cîteva săptămîni, fiind favorizat de o predispoziție genetică care cuprinde aproximativ 1/3 din populație (candidați pentru glaucom cu unghi deschis, diabet, unele miopii). Tratamentul cortizonic sistemic de lungă durată (zilnic, timp de un an sau mai mult) poate fi cauză de *cataractă* posterioară subcapsulară, fenomen mai frecvent la reumatici și la copii. Afectarea vederii se produce tîrziu. Aplicarea locală de cortizon *favorizează infecțiile* bacteriene, micotice și virotice ale ochiului.

Medicamentele pot interesa toxic *urechea internă* cu tulburarea auzului *(toxicitate cohleară)* și/sau a echilibrului *(toxicitate vestibulară)*. Pot fi afectate structurile epiteliului senzorial cohlear sau vestibular, *stria vascularis* (care asigură irigarea cohleei) și țesuturile secretorii vestibulare. Ototoxicitatea este dependentă de doză, putînd fi evitată la dozele mici. Preexistența tulburărilor de auz, boli ale urechii interne în antecedente, folosirea recentă sau concomitentă a altor medicamente ototoxice, insuficiența renală (care favorizează acumularea de doze toxice) cresc considerabil riscul. Folosirea medicamentelor cu potențial ototoxic trebuie făcută numai cu indicații stricte și impune o dozare corectă (eventual monitorizarea concentrației sanguine, mai cu seamă în prezența insuficienței renale), ca și controale audiometrice periodice.

TABELUL XVI

OTOTOXICITATEA UNOR ANTIBIOTICE AMINOGLICOZIDICE

Antibioticul	Toxicitate vestibulară	Toxicitate auditivă
Streptomicină	+++	++ (copii mici)
Gentamicină	+++	+
Kanamicină	++	+++
Neomicină	++	++++

Antibioticele aminoglicozidice au toxicitate cohleară și vestibulară. Epiteliul nervos cohlear este lezat începînd cu porțiunea bazală, ceea ce face ca la început să se piardă auzul pentru sunetele de frecvență înaltă. De asemenea se produc leziuni ale epiteliului nervos vestibular. Este probabil că agresiunea se exercită direct asupra celulelor ciliare (senzitive), dar nu sînt excluse modificări ale microcirculației locale. Ototoxicitatea electivă se datorește acumulării antibioticelor în perilimfă, unde realizează concentrații mult mai mari decît cele plasmatice, pentru timp îndelungat. Aceasta explică și caracterul progresiv al tulburărilor, chiar în condițiile opririi tratamentului. Insuficiența renală crește concentrația antibioticelor aminoglicozidice în lichidele urechii interne. Febra mare, deshidratarea, hipoxia, ca și traumatismele severe și bolile supurative ale urechii sînt factori agravanți. Sugarii și bătrînii prezintă o sensibilitate crescută. Riscul este mult mai mare atunci cînd se asociază acidul etacrinic.

Dintre antibioticele aminoglicozidice streptomicina este mai ales toxic vestibular. Tulburările survin la circa 25% din bolnavii care au primit cîte 1 g zilnic, 2—4 luni. Se apreciază că doza de 1 g/zi, 28 de zile și concentrații serice sub 25 mg/ml nu poartă risc toxic. Introducerea intrarahidiană crește ototoxicitatea. Manifestarea premonitorie este cefaleea; urmează o fază acută cu grețuri, vărsături, tulburări de echilibru, vertij, timp de 1—2 săptămîni, apoi o fază cronică, cu ataxie, timp de circa 2 luni, după care se produce lent compensare (în cîteva luni pînă la 2 ani). Tulburările auditive sînt rare și se produc îndeosebi la sugari; există risc și în viața intrauterină, considerînd că antibioticul trece prin bariera placentară. Gentamicina este de asemenea predominant vestibulotoxică, dar are și oarecare toxicitate cohleară. Frecvența tulburărilor, în condiții clinice, este ceva mai mică decît pentru streptomicină. Ele apar la doze mari, peste 3,4 mg/kg, corespunzînd unor concentrații serice de 10 mcg/ml (la 2 ore de la injecție). Fenomenele nu progreasează după oprirea tratamentului.

Kanamicina, amikacina afectează mai mult auzul decît echilibrul. Ototoxicitatea kanamicinei începe să se evidențieze după o doză totală de 15 g și este întotdeauna prezentă la 50 g. Doza de 15 mg/kg, corespunzînd unei concentrații serice de circa 30 mcg/ml, administrate 7—10 zile, nu provoacă practic tulburări auditive. În practica clinică frecvența accidentelor este de aproximativ 5%, acestea dezvoltîndu-se mai ales la bolnavii cu insuficiență renală. Inițial apare *tinitus*, în continuare slăbește percepția sunetelor înalte, apoi a celor cu frecvență joasă și se produce surditatea parțială sau totală, uneori ireversibilă. Fenomenele nu progresează după oprirea tratamentului. Tobramicina este toxică pentru auz, dar mai puțin decît kanamicina. Dozele de 1,5—2 mg/kg și concentrațiile serice de 5—10 mcg/ml sînt lipsite de ototoxicitate, atunci cînd funcția renală este normală. Neomicina este aminoglicozida cea mai toxică pentru auz. Simptomele sînt deseori progresive și ireversibile. Toxicitatea mare exclude folosirea pe cale sistemică. Fenomenele pot apărea însă și în condițiile aplicării locale pe arsuri întinse sau pentru administrarea orală de doze mari (peste 100 mg/kg și zi, mai mult de 5 zile). Toxicitatea vestibulară este mai mică.

În afara aminoglicozidelor pot fi ototoxice: vancomicina (toxicitate auditivă la bolnavii cu insuficiență renală), viomicina (toxicitate vestibulară), capreomicina (toxicitate auditivă), minociclina (toxicitate vestibulară), eritromicina lactobionat (toxicitate vestibulară pentru dozele mari introduse intravenos).

Acidul etacrinic și furosemidul sînt diuretice ototoxice (primul ceva mai mult decît al doilea). Ele cresc concentrația sodiului în endolimfa urechii interne, modifică activitatea electrică a cohleei și a nervului auditiv, lezează celulele ciliare. Accidentele pot surveni pentru dozele mari, injectate intravenos, la bolnavii cu insuficiență renală sau cînd se asociază antibiotice ototoxice. Surditatea este de obicei reversibilă, dar există semnalări de reversibilitate parțială sau ireversibilitate.

Salicilații, în doze mari (peste 6 g/zi, concentrații sanguine peste 25 mg/100 ml), pot fi cauză de *tinitus*, mai rar surditate, de regulă repede reversibilă. Fenomenele se datoresc probabil vasoconstricției la nivelul microcirculației cohleei. Chinina și clorochina au efecte asemănătoare, semnificative clinic cînd se folosesc doze mari, timp îndelungat. Este necesară prudență în timpul sarcinii, din cauza sensibilității mari a urechii interne a fătului în curs de dezvoltare.

3.2.10. REACȚIILE CUTANATE PROVOCATE DE MEDICAMENTE

Medicamentele, administrate pe cale generală sau aplicate pe piele, provoacă frecvent reacții cutanate. Acestea pot îmbrăca forme variate pentru un anumit medicament, după cum medicamente diferite pot produce aceeași reacție. Patogenia este alergică sau toxică. Diagnosticul este în general dificil. În cazul alergiilor, reprovocarea intenționată a reacției, chiar testele cutanate, pot fi periculoase. Ca o regulă generală (care poate avea excepții), medicamentul suspectat trebuie înlăturat. La nevoie se face, după caz, tratament general cu antihistaminice, adrenalină, cortizoni și tratament local. Principalele reacții cutanate și unele dintre medicamentele care le provoacă sînt redate în tabelul XVII.

3.3. INTOXICAȚIILE ACUTE MEDICAMENTOASE

3.3.1. CUANTIFICAREA TOXICITĂȚII MEDICAMENTELOR

Efectele toxice, observate la indivizi izolați, au un caracter gradat, intensitatea crescînd o dată cu doza. Observate asupra unei colectivități, ele pot fi considerate de tip cuantal, fiind caracterizate prin prezența sau absența lor. Cînd se cercetează acțiunea toxică sau letală a unui medicament asupra unui lot de animale, se observă că răspunsurile individuale se încadrează în curba normală de distribuție a variabilității într-o populație. Curba cuantală log doză-efect are forma unui clopot, al cărui vîrf arată doza la care răspund 50% dintre animale, respectiv DT 50 (doza toxică 50) sau DL 50 (doza letală 50). Clopotul este mai plat sau mai ascuțit, în funcție de dispersia mai mare sau mai mică a rezultatelor indi-

TABELUL XVII

PRINCIPALELE REACŢII CUTANATE MEDICAMENTOASE ŞI UNELE DINTRE SUBSTANŢELE CARE LE PROVOACĂ

Reacţia cutanată patologică	Medicamentele cu risc
Acnee (provocată sau agravată)	cortizoni, steroizi androgeni şi anabolizanţi, anticoncepţionale, bromuri, ioduri, fenobarbital, fenitoină, scopolamină, propantelină, PAS, izoniazidă, etionamidă
Alopecie	citotoxice (ciclofosfamidă), heparină, carbimazol, anticoncepţionale, retinol (supradozare)
Eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, sindrom Lyell	peniciline, sulfamide, sulfone, barbiturice, fenilbutazonă, fenolftaleină
Eritrodermii, dermatită exfoliativă	aur, fenilbutazonă, fenotiazine, fenitoină, clorpropamidă, sulfamide, peniciline, antimalarice
Erupţii eritematoase	barbiturice, acid acetilsalicilic, chimioterapice şi antibiotice
Erupţii fixe	fenolftaleină, barbiturice, acid acetilsalicilic, fenilbutazonă, fenacetină, sulfamide, sulfone
Erupţii lichenoide	aur, antimalarice, chimioterapice şi antibiotice, fenilbutazonă, diuretice tiazidice
Eczeme	antibiotice, sulfamide, procaină, antihistaminice, lanolină, conservanţi şi vehicule (în aplicare locală)
Fotosensibilizare	sulfamide antibacteriene, sulfamide antidiabetice, tiazide, tetracicline, griseofulvină, fenotiazine, clordiazepoxid, acid nalidixic, anticoncepţionale (sistemic); antiseptice, acid aminobenzoic şi esteri, gudroane, psoraleni, sucuri de plante (local)
Lupus eritematos	hidralazine, sulfamide, procainamidă, fenitoină, izoniazidă
Pigmentare cutanată	progestative, anticoncepţionale, ACTH, hidroxicarbamidă, fier, argint, arsen, clorochină, mepacrină, caroten
Porfirie (agravare)	barbiturice, clorpromazină, griseofulvină, sulfamide, peniciline, acid acetilsalicilic, acid mefenamic, cloralhidrat, alcool etilic, meprobamat, propranolol, estrogeni
Purpură	citotoxice, cortizoni, anticoagulante, acid acetilsalicilic, barbiturice, meprobamat, tiazide
Urticarie, prurit, edem angioneurotic	peniciline şi alte antibiotice, acid acetilsalicilic, sulfamide, barbiturice, morfină

viduale, exprimată prin deviația standard (d.). Se consideră a avea o reactivitate obișnuită animalele care răspund la doze situate între ±2 d., în jurul DT 50 sau DL 50, ceea ce reprezintă 95% din animale, restul reprezentînd excepțiile, cu sensibilitate foarte mare sau foarte mică. Prezentarea grafică cumulativă a relației log doză-efect realizează

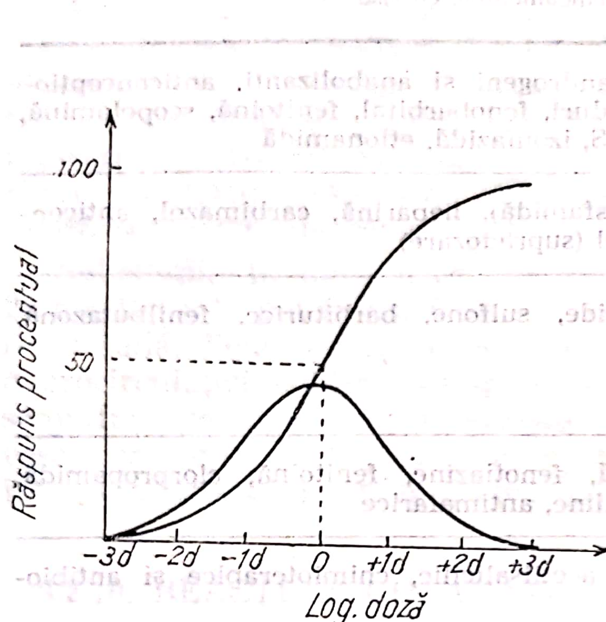


Fig. 22. — Curba cuantală simplă (în clopot) și cumulativă (sigmoidă) a distribuției normale a variațiilor individuale; pe abscisă log doză este exprimat în unități de deviație standard (d), O reprezentînd DE 50, DT 50 sau DL 50 (după **Goldstein A., Aronov L., Kalman N. S.**) — Principles of drug action, ed. a II-a, Ed. Willey, New York, 1974, p. 379.

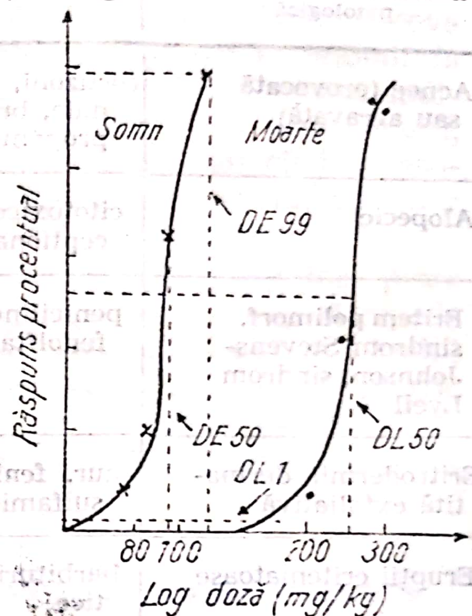


Fig. 23. — Curbele cuantale cumulative log doză-efect la șoricei, referite la efectul hipnotic și efectul letal al fenobarbitalului (după **Levine R. R.** — Pharmacology, ed. a II-a, Little Brown, Boston, 1978, p. 190).

o curbă sigmoidă, care poate fi aplatizată (prin metoda probitului sau o metodă grafică), pentru a obține o dreaptă mai ușor de folosit. Cu cît panta acestei drepte este mai mică, cu atît riscul reacțiilor toxice este mai mare, acestea întinzîndu-se pe o gamă mai largă de doze.

Stabilirea relațiilor cantitative doză-efect furnizează informații asupra securității unui medicament. Sînt importanți următorii parametri: *doza letală medie* sau DL 50, *doza letală minimă* sau DL 1 și *doza letală maximă* sau DL 99, care omoară 50%, 1%, respectiv 99% dintre animale. Doza medie exprimă reactivitatea medie, avînd o valoare statistică mare; dozele minimă și maximă exprimă dispersia extremă a sensibilității animalelor, indicînd reactivitatea individuală potențială la medicamentul respectiv. DL 50, definitorie pentru toxicitatea unui medicament în condiții experimentale, variază între fracțiuni de microgram și sute de grame, în funcție de medicament, fiind cuprinsă — de cele mai multe ori — între 10 și 200 mg/kg oral. Toxicitatea substanței medicamentoase poate fi apreciată, după DL 50 în administrare orală, în condiții acute, la șoricel, astfel: DL 50 < 0,1 mg/kg — toxicitate foarte mare, 1—50 mg/kg — toxicitate mare, 50—500 mg/kg toxicitate moderată, 0,5—5 g/kg — toxicitate mică, > 5 g/kg — toxicitate foarte mică. Toxicitatea în sine este mai

puțin importantă decît riscul terapeutic, adică riscul fenomenelor toxice (sau fenomenelor nedorite de altă natură), în condițiile folosirii de doze obișnuite, încadrate în limitele terapeutice. Investigarea experimentală poate da indicații asupra acestui risc, prin raportarea dozelor toxice și letale la dozele eficace (DE). Sînt importanți pentru definirea securității unui medicament: *indicele terapeutic,* exprimat prin raportul DL 50/DE 50, *factorul de securitate cert,* exprimat, prin raportul DL 1/DE 99 și *limita de securitate standard,* exprimată prin relația:

$$\frac{DL\ 1 - DE\ 99}{DE\ 99} \cdot 100$$

(DE 50 sau doza eficace medie și DE 99 sau doza eficace maximă reprezintă dozele care provoacă efectul farmacologic dorit la 50%, respectiv la 99% dintre animale). Pentru fenobarbital, de exemplu, indicele terapeutic (determinat la șoareci folosind efectul hipnotic și efectul letal prin oprirea respirației) este de 2,6, factorul de securitate cert este de 1,35, iar limita de securitate standard este de 34%; ultima cifră semnifică faptul că doza eficace maximă trebuie crescută cu 34% pentru ca să devină doză letală minimă. Implicațiile clinice sînt mai mari pentru indicii care implică doza eficace maximă și doza letală minimă, deoarece aceștia țin seama de reactivitatea individuală, foarte importantă atunci cînd medicamentele se folosesc la om.

3.3.2. INTOXICAȚIILE ACUTE LA OM

Datele de toxicologie obținute la animale pot fi transpuse numai cu aproximație la om, datorită deosebirilor mari între specii, privind atît comportarea farmacocinetică (mai ales metabolizarea), cît și reactivitatea farmacodinamică. În general, efectele toxice la om apar la doze de circa 10 ori mai mari decît cele stabilite experimental, atunci cînd calculul se face ținînd seama de greutatea corporală, dar sensibilitatea omului și a animalelor de laborator este aproximativ egală, cînd raportarea se face la suprafața corporală.

Pe lîngă factorii care țin de medicamentul propriu-zis, în condiții clinice pot interveni factori multipli, favorizanți pentru reacțiile toxice: biodisponibilitatea deosebită a diferitelor forme farmaceutice, perimarea preparatului, toxicitatea unor auxiliari din forma farmaceutică, interacțiunea cu alte medicamente, acumularea de cantități toxice prin insuficiența epurării, susceptibilitatea individuală crescută prin boală sau de natură genetică (idiosincrazie).

Intoxicațiile acute medicamentoase ocupă un loc important în patologia umană. Conform unei statistici aparținînd Spitalului de urgență din București, medicamentele se situează pe primul loc al cauzelor de intoxicație acută (cu un procent de 55,4). Frecvența este mai mare la femei și la tineri (17—20 ani). Principalele substanțe folosite (în ordine descrescîndă) sînt: asociațiile medicamentoase (35%), tranchilizantele benzodiazepinice (17,2%), neurolepticele fenotiazinice (12,3%), barbituricele (8%). Mortalitatea, relativ mare (mai ales la persoanele în vîrstă), este în scădere datorită dezvoltării terapiei intensive și a ajutorului de

urgență. În privința intoxicațiilor acute letale, o statistică a Institutului medico-legal (pe perioada ultimilor 15 ani) arată că medicamentele ocupă un loc relativ modest (sînt responsabile de 12% din cazuri). Asociațiile medicamentoase, cuprinzînd mai ales psihotrope (27%), barbituricele (26%), tranchilizantele benzodiazepinice și neurolepticele fenotiazinice sînt principalele grupe de substanțe incriminate.

Tratamentul presupune *măsuri nespecifice,* care urmăresc pe de o parte micșorarea cantității de toxic în organism, pe de alta susținerea funcțiilor vitale. În unele cazuri este posibilă folosirea de *antidoturi specifice.*

Cînd toxicul a fost ingerat, se recomandă provocarea vomei prin stimularea mecanică a faringelui posterior, prin administrarea orală a unei mici cantități de pulbere de muștar în apă sau de pulbere de ipeca (voma este contraindicată în intoxicațiile cu substanțe caustice, cu excitante centrale și la comatoși). Mai avantajoase sînt spălăturile gastrice, justificate pînă la cel mult 7 ore de la ingestia toxicului (sînt contraindicate în intoxicațiile cu substanțe caustice și excitante centrale). Uneori sînt utile purgativele — sulfat de sodiu sau sulfat de magneziu. Dacă pielea a fost expusă la toxic, se fac spălături cu apă și se îndepărtează îmbrăcămintea contaminată. În cazul afectării ochiului se face imediat irigație cu apă, timp de 5 minute. Pentru creșterea eliminării urinare se administrează manitol (un diuretic osmotic); în cazul substanțelor cu moleculă acidă — fenobarbital, salicilați — eliminarea poate fi crescută prin alcalinizarea urinii, folosind bicarbonat de sodiu, lactat de sodiu sau acetazolamidă; eliminarea substanțelor bazice — de exemplu amfetamină sau imipramină — este favorizată prin acidifierea urinii, folosind clorură de amoniu, acid ascorbic sau arginină clorhidrică. Intoxicațiile masive, mai ales în condiții de insuficiență renală, impun utilizarea unor metode de epurare extrarenală. Această modalitate este valabilă pentru toxicele care dializează cu ușurință din plasmă și care elimină obișnuit predominant renal. Se poate face dializă peritoneală, mai rar hemodializă și, în cazuri speciale, exsanguinotransfuzie (mai ales la copii, în prezența hemolizei marcate sau în icterul toxic grav).

Susținerea funcțiilor vitale este deosebit de importantă, mai cu seamă menținerea respirației și circulației, care presupune, de regulă, o îngrijire intensivă, într-un serviciu de reanimare, cu monitorizarea unor parametri ai funcției respiratorii, ai circulației și a unor reflexe semnificative.

Antidoturile specifice, eficace în anumite intoxicații, pot acționa prin *antagonism funcțional și farmacologic* sau prin *antagonism chimic.* Exemple de antidoturi funcționale sînt cafeina în intoxicația alcoolică sau diazepamul în intoxicația cu substanțe convulsivante. Alte antidoturi își datoresc efectul antagonismului farmacologic competitiv (direct sau indirect) cu moleculele de toxic, pentru receptorii specifici — de exemplu, antagonismul reciproc între atropină și pilocarpină sau restabilirea funcției musculaturii striate prin neostigmină în intoxicația cu curarizante antidepolarizante (tubocurarină, galamină, pancuroniu). Exemple de antagonism chimic sînt agenții chelatori — dimercaprolul în intoxicația cu mercur sau arsenic, sodiu calciu edetatul în intoxicația cu plumb, formează chelați netoxici, care se elimină. O metodă biologică de perspectivă constă în folosirea de anticorpi specifici pentru tratamentul diferi-

TABELUL XVIII

PRINCIPALELE ANTIDOTURI ȘI MODUL LOR DE FOLOSIRE

Substanța toxică	Antidotul	Modul de administrare
Barbiturice, anestezice generale	bemegridă (ahypnon), fiole a 50 mg	intravenos lent, inițial 50 mg, apoi cîte 25 mg la fiecare minut, după nevoie, pînă la doza totală de 200 mg (sau mai mult, în comă)
	pimaclonă (karion), fiole a 15 și 50 mg	intramuscular sau intravenos 50—100 mg, eventual repetînd, cu grijă, la interval de 15—30 minute
Toxice convulsivante	fenobarbital, fiole a 200 mg	intramuscular, 50—200 mg
	diazepam, fiole a 10 mg	intramuscular sau intravenos (lent sau în perfuzie, sub control medical), 2—20 mg
Opiacee, codeină	nalorfină, fiole a 5 mg	intravenos, 5—10 mg, repetat la nevoie la 10—15 minute, pînă la cel mult 40 mg
	naloxonă, fiole a 1 mg	intravenos lent, 1 mg, se repetă la 10 minute, după nevoie
Izoniazidă (convulsii)	piridoxină (vitamina B_6), fiole a 50 și 250 mg	intramuscular sau intravenos, 500 mg, se repetă
Atropină și alte parasimpatolitice	clorhidrat de pilocarpină, fiole a 1 mg	subcutanat, 5—10 mg
Insulină și alte hipoglicemiante	glucoză 10%	perfuzie intravenoasă
	glucagon, fiole a 1 mg	intramuscular sau intravenos, 0,5—1 mg, se poate repeta de 1—2 ori
Heparină	protamină 1 000, fiole a 5 ml	intravenos lent, 1 ml neutralizează 1 000 u. heparină
Anticoagulante orale	fitomenadionă, fiole a 10 mg	intravenos lent, 10—40 mg/zi
Fluoruri, oxalați	gluconat de calciu, fiole a 0,5 g și 1 g	intravenos 0,5 g sau 1 g

Substanţa toxică	Antidotul	Modul de administrare
Toxice organofosforice	atropină, fiole a 1 mg	intravenos sau intramuscular, 2—5 mg, repetat la 5—10 minute
	obidoximă (toxogonin), fiole a 250 mg	intravenos o fiolă, se poate repeta la 1—2 ore (se asociază cu atropina)
Toxice methemoglobinizante	albastru de metilen sol. 1%	intravenos lent, 5—25 ml
Cianuri	cobalt edetat (kelocyanor), fiole a 300 mg	intravenos 300 mg, se poate repeta de 1—2 ori, după nevoie
	nitrit de sodiu sol. 3%	intravenos, 10 ml (cîte 2 ml/minut)
	tiosulfat de sodiu, fiole a 2 g (în 10 ml)	intravenos lent, 10—14 g (cîte 0,5—1 g/minut)
Plumb	sodiu calciu edetat (edetamin), fiole a 1 g	perfuzii intravenoase lente, soluţie 0,3—0,5/1 000, cîte 30—50 mg/kg şi zi
Mercur, arsenic	dimercaprol (BAL), fiole a 200 mg	intramuscular, 3 mg/kg, se repetă
Fier	deferoxamină (desferol), flac. a 500 mg	oral, 5—10 g, intramuscular, 1—2 g (sol. 10%) la 3—12 ore, la nevoie în perfuzie intravenoasă lentă 1 g (fără a depăşi 15 mg/ /kg şi oră)

telor intoxicaţii — de exemplu, preparate cu anticorpi antidigoxină în intoxicaţia cu digoxină (metoda este încă în stadiul investigaţional şi prezintă dificultăţi încă nerezolvate).

3.4. DEPENDENŢA

Dependenţa este o stare de intoxicaţie cronică, caracterizată prin necesitatea constrîngătoare de folosire a unor toxice sau medicamente. Cele 4 trăsături, care definesc dependenţa sub forma ei completă, sînt:

— dependenţa psihică, adică necesitatea de ordin psihologic de a folosi un anumit toxic sau medicament;

— toleranța, adică diminuarea progresivă a efectului la repetarea administrării, respectiv necesitatea creșterii dozei pentru a obține efectul scontat;

— dependența fizică, adică necesitatea de a continua folosirea toxicului sau medicamentului pentru a evita tulburările uneori grave, care apar la întreruperea administrării — sindromul de abstinență;

— psihotoxicitatea.

Substanțele capabile să provoace dependență au acțiuni psihofarmacologice — euforizantă, liniștitoare, stimulantă psihomotorie, halucinogenă. Principalele medicamente sau toxice cu potențial de dependență sînt: morfina, heroina și alți opioizi, amfetaminele, cocaina, alcoolul, barbituricele și alte hipnotice, tranchilizantele, lisergida (LSD), canabinoidele și, în măsură mai mică, nicotina (respectiv tutunul) și cafeina (respectiv cafeaua).

Dependența psihică este determinată de interacțiunea unui complex de factori de ordin farmacologic, psihologic și social. Efectul plăcut, direct sau indirect (consecutiv calmării unor simptome neplăcute ca anxietatea, durerea), îndeamnă la repetarea administrării, ducînd, în cele din urmă, prin întărirea repetată a condiționării, la învățarea comportamentului ce caracterizează dependența. La aceasta poate contribui și o reactivitate individuală particulară, care determină un răspuns mai intens la efectul favorabil (sau aparent favorabil) al medicamentului și creează o impresie pregnantă de satisfacție, crescînd efectul de reîntărire. În anumite situații, factorii sociali pot fi foarte importanți. Pentru unele toxice, ale căror acțiuni pot avea inițial un caracter predominant disforic, este necesară învățarea stării plăcute a efectului psihic, făcînd abstracție de reacțiile neplăcute; un exemplu este tutunul, care dezvoltă dependență, deși provoacă inițial fenomene neplăcute. La aceasta pot contribui influențe de grup sau acceptarea socială a drogului respectiv. Înapoierea culturală și concepțiile filozofice greșite, tendința de evadare dintr-un sistem social nedrept, necinstea și profiturile extreme ale traficanților de droguri, reclama exagerată în domeniul medicamentului reprezintă cîteva din elementele de ordin social care explică extinderea considerabilă a abuzului de medicamente și a dependenței în multe țări capitaliste.

Tendința la dependența psihică este foarte mare pentru morfină și analogi, alcool, barbiturice, tranchilizante, cocaină, amfetamină și relativ slabă pentru lisergidă, marijuana și alte halucinogene, cafeină, nicotină.

Administrarea repetată a unor medicamente sau toxice psihotrope dezvoltă *toleranță* și *dependență fizică*, fenomene care obișnuit evoluează paralel (toleranța poate apărea însă și în afara dependenței). Procesul este favorizat de prezența continuă a unor concentrații mari de substanță activă la nivelul țesuturilor. Experimente pe animale și cercetări la om au arătat că toleranța și dependența fizică încep să se dezvolte de la primele doze și se măresc progresiv în decurs de zile, săptămîni sau luni, în funcție de cantitatea de medicament și de frecvența administrării. Fenomenul prezintă specificitate de grupă chimică, dar mai ales farmacodinamică. Toleranța și dependența fizică sînt încrucișate pentru

morfină, heroină, petidină, metadonă și alte analgezice de tip morfinic, care la dependenți pot fi înlocuite una cu alta; alcoolul, barbituricele și alte hipnotice, tranchilizantele dezvoltă de asemenea toleranță și dependență încrucișate, dar numai în parte.

Toleranța apare mai ales pentru efectele nervos-centrale cu caracter subiectiv, mai puțin pentru efectele periferice. În cazul morfinei și celorlalte opioide toleranța cuprinde efectele sedativ, euforizant și analgezic, ca și alte efecte deprimante centrale; se produce de asemenea o creștere marcată a dozei letale. Pentru dozele obișnuite de alcool, barbiturice și alte hipnotice se dezvoltă toleranța la efectul sedativ și hipnotic, dar nu la deprimarea respiratorie, doza letală fiind puțin sau nefiind crescută. După oprirea administrării substanței care a provocat toleranța, sensibilitatea normală revine în cîteva zile.

Toleranța poate avea o explicație farmacocinetică. Astfel, administrarea repetată de alcool, barbiturice și alte hipnotice face ca aceeași doză să realizeze, progresiv, concentrații sanguine mai mici, datorită stimulării procesului de metabolizare a medicamentului respectiv. De regulă însă, toleranța este în principal de natură farmacodinamică — se produce o scădere a reactivității neuronilor interesați în acțiune, ca urmare a intervenției unor mecanisme adaptative, de sens contrar intervenției medicamentoase. În consecință, aceleași concentrații de medicament produc progresiv răspunsuri mai slabe.

Bolnavul, care a primit de repetate ori morfină, alcool sau alte substanțe capabile să dezvolte dependență, începe la un moment dat să ia toxicul nu din cauza dependenței psihice (deoarece, datorită toleranței, efectele centrale urmărite nu se mai produc), ci pentru a evita *sindromul de abstinență*, care evidențiază dependența fizică. Oprirea administrării este urmată, de obicei după cîteva ore, de manifestări clinice zgomotoase, care pot îmbrăca aspecte periculoase. Sindromul de abstinență este caracteristic pentru fiecare grupă de medicamente sau toxice cu potențial de dependență; el este deosebit, de exemplu, pentru morfină sau alte opioide sau pentru alcool, barbiturice și tranchilizante. Majoritatea simptomelor corespund unor efecte inverse decît cele provocate de substanța responsabilă de dependență — de exemplu, convulsii în cazul sindromului de abstinență de tip alcool-barbiturice (substanțe care ridică pragul la convulsii) sau sedare și hiperfagie în cazul sindromului de abstinență la amfetamină, substanță stimulantă psihomotorie și anorexigenă. Sindromul de abstinență este mai grav pentru medicamentele sau toxicele cu acțiune intensă și de durată relativ scurtă — în cazul morfinei și heroinei, de exemplu, sindromul de abstinență este acut și grav, pe cînd în cazul metadonei, analog al morfinei cu acțiune mai slabă și mai durabilă, acest sindrom este comparativ benign (metadona poate fi folosită în cursul dezintoxicării morfinomanilor). La persoanele dependente la morfină și analogi, nalorfina și naloxona — antagoniști competitivi ai morfinei — declanșează în mod caracteristic fenomene brutale și grave de abstinență, deoarece deplasează repede morfina de pe receptorii celulari specifici.

Mecanismul dependenței fizice este probabil asemănător cu cel al toleranței. Se presupune că intervin fenomene biochimice sau fiziologice

compensatorii față de acțiunea medicamentului, care se dezvoltă adaptativ în timpul folosirii acestuia. Sindromul de abstinență s-ar datora acestor fenomene, care — în absența medicamentului sau toxicului — își pierde caracterul compensator dînd naștere, prin exces, simptomelor caracteristice. Printre mecanismele presupuse sînt: intrarea în funcție a unor sisteme fiziologice compensatorii în creier, sensibilizarea prin denervare chimică a unor structuri vegetative periferice, modificarea echilibrului fiziologic al unor mediatori chimici sau modulatori ai transmisiei sinaptice (serotonină, catecolamină, endorfine), modificarea funcției anumitor sisteme enzimatice prin interferarea unor mecanisme chimice de control retroaferent.

Dintre substanțele cu efect psihotrop au potențial de toleranță și dependență fizică mare morfina și analogii, barbituricele și alcoolul, au potențial mediu amfetaminele și lisergida, iar potențial slab cocaina și nicotina; cafeina provoacă oarecare toleranță, dar nu dependență fizică.

Psihotoxicitatea, cea de-a patra caracteristică a dependenței, se manifestă prin tulburări de comportament, uneori cu aspect psihotic, care apar în cazul folosirii îndelungate de doze mari a substanțelor care dezvoltă dependența. Barbituricele, alcoolul, cocaina, amfetaminele, lisergida au în mod pregnant această caracteristică.

Tratamentul dependenței este foarte dificil, datorită întrepătrunderii celor 3 factori etiopatogenici — medicament psihotrop, teren psihic și condiții sociale favorizante — ca și datorită caracterului constrîngător, la început de ordin psihic, apoi exprimînd dependența fizică. În plus intervin și elemente de condiționare a efectului plăcut și a sindromului de abstinență (*self*-condiționare), greu de combătut. Sînt necesare, în primul rînd, măsuri profilactice: acțiuni educative, indicarea și folosirea judicioasă a medicamentelor cu potențial de dependență, existența unor reglementări care să prevină abuzul de medicamente și toxice din această grupă. Tratamentul curativ se face în condiții de spitalizare, sub supraveghere medicală atentă, asociind medicația adecvată și psihoterapia. Pot fi utile medicamente sedative, stimulante sau antidepresive, care contribuie la înlăturarea unor simptome ce motivează folosirea toxicului, substituenți mai puțin toxici, care atenuează sindromul de abstinență (de exemplu metadona pentru morfină), medicamente care împiedică efectele plăcute, de întărire a comportamentului de dependență (de exemplu naloxona sau alți antagoniști ai morfinei, după terminarea curei de dezintoxicare la morfinomani), medicamente care fac neplăcută folosirea unor toxice (de exemplu, terapia de aversiune cu disulfiram la alcoolici).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ACALOVSCHI MONICA — Anemii hemolitice induse medicamentos, *Med. int. (Buc.)*, 1979, 3, 217; ACKROID J. F. — Immunological mechanism in drug hipersensitivity, în „Clinical aspects of immunology" (sub red. *Gell L.P.G.H., Coombs R.R.A., Lachman P. J.*), ed. a II-a, Ed. Blackwell, Oxford, 1975, p. 877; BELIS V. — Reacții adverse medicamentoase și responsabilitatea medicului, *Viața med.*, 1975, *22*, 7; BOTTIGER L. E., WESTERHOLM B. — Drug induced blood dyscrasias in Sweden, *Brit. Med. J.*, 1973, 2, 339; BUCHANAN D. — Troubles neurologiques liés à des drogues, *Geriatrics*, 1978, *33*, 9; reprodus în *Ars Medici*, 1969, *34*, 3, 206; BUCHA-

NAN D. — Désordres neurologiques iatrogènes, *Geriatrics*, 1978, *33*, 59, reprodus în *Ars Medici*, 1979, *34*, 1, 27; CIOGOLEA GH. — La pathologie du médicament, *Arch. Un. Méd. Balk.*, 1971, *9*, 3, 306; COTRĂU M. — Toxicologie, principii generale, Ed. Junimea, Iaşi, 1978; DOBRESCU D. — Reacţii adverse la medicamente şi farmacovigilenţa, Practica farm., 1972, 1, 3; DEGLIN J. M., DEGLIN S. M., CHUNG E. K. — Revue des troubles cardio-vasculaires provoqués par les médicaments, *Drugs*, 1977, *14*, 1 129, reprodus în *Ars Medici*, 1978, *33*, 24, 2 047; DOLLERY C. T. — Hypertension induite par drogues, *Prescr. J.*, 1977, *17*, 6, 126, reprodus în *Ars Medici*, 1978, *33*, 7, 599; DOLL J., KLASSEN C. D., AMDUR M. O. (sub red.) — Casarett and Doll's toxicology, ed. a II-a, Ed. Macmillan, New York, 1980; DUMITRAŞCU D., GRIGORESCU M. — Malabsorbţia de origine medicamentoasă, *Med. int. (Buc.)*, 1977, *29*, 1, 11; DUMITRIU C. GH., MAXIMILIAN U. V. — Considérations sur la pathologie medicamenteuse, *Arch. Un. Méd. Balk.*, 1970, *8*, 4, 447; DUMITRIU C. GH., SCHĂCHTER A., MOGOŞ G. — Intoxicaţiile acute, Ed. medicală, Bucureşti, 1970; DUMITRIU R. — Automedicaţia, *Practica Farm.*, 1972, 3, 191; DUPONT R. J., GOLDSTEIN A., O'DONNEL J. (sub red.) — Handbook on drug abuse, National institute on drug abuse, U.S. Goverment Printing Office, Washington, 1979; * * * — Farmacovigilenţa, problemă de actualitate în medicină, *Viaţa med.*, 1974, *21*, 1, 1; FESZT GH. — Probleme actuale de farmacovigilenţă, *Rev. Med. (Tg. Mureş)*, 1974, *20*, 1, 68; GYSLING E., HEISLER S. — A practical classification on untowards drug effects, *Canad. Med. Ass. J.*, 1975, *113*, 32; FOURNIER E. — Intoxication aiguë par les médicaments, în „Pharmacologie clinique" (sub red. Giroud P. J., Mathé G., Meyniel G.), Exp. Sci. Franç., Paris, 1978, p. 236—284; GAVEND M. — Tolérance et dépendance, în „Pharmacologie clinique" (sub red. *Giroud J. P., Mathé G., Mayniel G.)*, Exp. Sci. Franç., Paris, 1978, p. 182—197; GLOOR B. — L'oeil et la toxicologie des médicaments nouveaux, *Ther. Umschau*, 1969, *26*, 358; GOLDSTEIN A., ARNOW L., KALMAN S. M. — Principles of drug action, ed. a II-a, Ed. Wiley, New York, 1974, p. 357—436; HYBELS R. L. — Drug toxicity of the inner ear, *Med. Clin. N. Amer.* 1979, *263*, 2, 309; IONESCU STOIAN P. — Considérations sur la pathologie du médicament, *Arch. Un. Méd. Balk.*, 1971, *9*, 3, 315; IONESCU STOIAN P. — Reacţii adverse la medicamente şi farmacovigilenţa, *Farmacia (Buc.)*, 1973, 7, 385; LA DU B. N. — Genetic factors modifying drug metabolism and drug response, în LA DU B. N., MANDEL H. G., WAY E. L. — Fundamentals of drug metabolism and drug disposition, Ed. Williams-Wilkins, Baltimore, 1971, p. 308—325; LECHAT P., HEUSGHEM C., LAGIER G. — Incidents et accidents d'origine médicamenteuse, în „Pharmacologie clinique" (sub red. *Giroud J. P., Mathé G., Meyniel G.*), Exp. Sci. Franç., Paris, 1978, p. 217—241; LIPPMANN M. — Pulmonary reactions to drugs, *Med. Clin. N. Amer.*, 1977, *61*, 6, 1 353; MARCU C. — Reacţii adverse la medicamente, *Viaţa med.*, 1975, 22, 4; MARTIN W. R. (sub red.) — Drug addiction, Handbuch der experimentellen Pharmakologie, 45, Ed. Springer, Berlin, 1977; McQUEEN E. Q. — Pharmacological basis of adverse drug reactions, în „Drug treatment" (sub red. *Avery S. C.*), Ed. Churchill Livingstone, Londra, 1978, p. 161; MERY J. P., BOLLAERT J. — Néphropathies médicamenteuses, *Concours méd.*, 1973, *95*, 7 087; MULE S. J., BRILL H. — Chemical and biological aspects of drug dependence, C.R.C. Press, Cleveland, 1973; O'BRIEN C. P. — Experimental analyses of conditioning factors in human narcotic addiction, *Pharmacol. Rev.*, 1975, *27*, 533; OLINESCU R., NIŢĂ ST., PASCU N. — Biochemical mechanisms involved in the hepatotoxicity of some drugs, *Rev. Roum. Méd., Med. Int.*, 1982, *20*, 1, 59; * * * — O.M.S. Série de rapports techniques no. 577: Évaluation de l'aptitude des drogues à engendrer la dépendance et de leur potentiel d'induction de la dépendance, Genève, 1975; PANAITESCU GH., POPESCU E. A. — Patologie medicamentoasă curentă, E. medicală, Bucureşti, 1974; POROT A., POROT M. — Les toxicomanies, ed. a V-a, Presses Univ. France, Paris, 1976; PĂUN R., POPESCU I. GR. (sub red.) — Bolile alergice, Ed. medicală, Bucureşti, 1978; PRIŞCU R., MANOLESCU EM. — Farmacogenetica, Produse farmaceutice, 1972, p. 2; RÎNDAŞU G. E. — Iatrogenozele, Ed. medicală, Bucureşti, 1981; REBEDEA D. — Medicamentele ulcerogene, *Spitalul*, 1971, 2, 117 şi 3, 327; REBEDEA D., DRAGONCEA C. — Cercetări privind efectul fenilbutazonei asupra mucoasei gastrice, *Med. int. (Buc.)*, 1971, 1, 93; RESTIAN A., MACEDONSKI AL. — Automedicaţia, *Viaţa med.*, 1971, *18*, 7, 327; RÎMNICEANU R. — Din riscurile terapiei moderne, *Viaţa med.*, 1973, *20*, 10, 461; RÎM-

NICEANU R. — Din problemele automedicației, *Viața med.*, 1974, *21*, 2, 73; SMATER A., PARKER C. W. (sub red.) — Hypersensitivity of drugs, International Enciclopedy of Pharmacology and therapeutics, sect. 75, vol. I, Pergamon Press, Oxford, 1972; STAVRI N., GHERASIM P. — Implicațiile bacteriologice ale bolii iatrogene, *Rev. Med. Chir .(Iași)*, 1970, 563; STAVRI N. — Reacțiile alergice la medicamente, *Practica Farm.*, 1977, 3, 15; VOGEL F., ROHRBORN G. (sub red.) — Chemical mutagenesis in mammals and man, Ed. Springer, New York, 1970; VOICULESCU M. — Din sursele polipragmaziei, *Viața med.*, 1970, *17*, 21, 962; UJUVARY E., TIMARU-VERESS I., TÖRÖK-NAGY E. — Accidentele cutaneo-mucoase cauzate de medicamente administrate pe cale generală, *Rev. Med. (Tg. Mureș)*, 1972, *18*, 3, 268; ZIMMERMAN H. — Lésions hépatiques médicamenteuses, *Drugs*, 1978, *16*, 1, 25, reprodus în *Ars Medici*, 1979, *34*, 2, 153.

4. MEDICAMENTELE ŞI VÎRSTA
(farmacologia dezvoltării)

Vîrsta este un factor important, care imprimă caracteristici farmacocinetice și de reactivitate, ca și particularități psihice, la care se adaugă uneori condiții de ordin familial și social, ce pot interveni în interacțiunea medicament-organism, în folosirea medicamentelor.

4.1. MEDICAMENTELE LA FEMEIA ÎNSĂRCINATĂ, EFECTELE MEDICAMENTELOR ASUPRA EMBRIONULUI ȘI FĂTULUI

Sarcina este o stare fiziologică care implică particularități farmacologice de mare însemnătate, evidențiate la nivelul embrionului, fătului, mamei, sau care pot afecta nașterea.

Prima condiție ca un medicament să acționeze direct asupra embrionului și fătului este *traversarea placentei*. Permeabilitatea barierei placentare crește pe măsura progresării sarcinii, grosimea stratului care separă mama de copil scăzînd de peste 10 ori la sfîrșitul sarcinii, în comparație cu perioada de început. Majoritatea medicamentelor fiind lipofile și avînd greutate moleculară relativ mică (sub 1 000), sînt capabile să pătrundă placenta prin difuziune. Concentrația în sîngele matern și în țesuturile fetale se echilibrează obișnuit în aproximativ o oră. Substanțele bazice cu pKa foarte mare și cele acide cu pKa foarte mic (care disociază mult la pH-ul fiziologic), ca și moleculele polare, sînt greu difuzibile și trec puțin sau nu trec prin placentă. Legarea în proporție mare de proteinele din sîngele mamei poate fi un alt factor limitant.

Parametrii farmacocinetici ai unității materno-fetale sînt puțin cunoscuți. În timpul sarcinii metabolizarea hepatică a medicamentelor de către mamă este mult redusă. În schimb unele medicamente suferă transformări în placentă (care are un echipament enzimatic important, mai ales către sfîrșitul sarcinii). De asemenea, ficatul fătului este capabil de anumite reacții metabolice, mai ales oxidări. Sînt certe, deși încă incomplet studiate, particularități la nivelul procesului de distribuție, ținînd seama de complexitatea sistemului materno-fetal și de continua sa evoluție.

Organismul mamei asigură, de regulă, toate cele necesare pentru embrion și făt. Dispozitivele de protecție sînt atît de bine organizate încît, de multe ori, dezvoltarea intrauterină nu suferă, chiar dacă mama este bolnavă. Substanțele medicamentoase pot interfera cu dezvoltarea intrauterină, determinînd reacții adverse care afectează fătul direct și evident (de exemplu tahicardie, deprimarea respirației, moarte fetală, defecte de dezvoltare vizibile la naștere) sau în mod mai subtil, producînd defecte care apar mai tîrziu în timpul vieții. De aceea administrarea medicamentelor în timpul sarcinii trebuie să reprezinte o atitudine de excepție. Prescrierea este justificată de necesitatea de a trata anumite stări patologice ale mamei — de exemplu anemie marcată, infecții, epilepsie, diabet, hipertensiune arterială, boli tromboembolice — spre beneficiul acesteia și, uneori, pentru a evita suferința embrio-fetală. Chiar în aceste cazuri se impune prudență, deoarece parte dintre medicamentele recomandate reprezintă factori de risc pentru dezvoltarea intrauterină și la nou-născut, sau favorizează accidente obstetricale.

Medicamentele administrate la femeia însărcinată pot acționa toxic asupra embrionului, fătului sau nou-născutului. Unele au *proprietăți dismorfogene,* adică sînt capabile, în anumite condiții, să provoace defecte morfologice congenitale. Termenul de *teratogen* se referă la capacitatea de producere a unor malformații anatomice majore. Alte medicamente exercită asupra fătului *acțiuni toxice asemănătoare celor produse la adult,* care dăunează vieții intrauterine, sau se manifestă ca reacții adverse la nou-născut.

Efectul dismorfogen, respectiv *teratogen,* caracterizează anumite medicamente, dar nu au putut fi stabilite relații între structura chimică și acest tip de toxicitate. El este condiționat de doză, de stadiul de dezvoltare al embrionului, de particularitățile genetice ale acestuia, de starea fiziologică sau patologică a mamei.

Ca orice *efect toxic,* teratogenitatea apare cînd medicamentul realizează *concentrații mari* în țesuturile țintă, respectiv la embrion. Aceasta este, în primul rînd, în funcție de doza administrată la mamă — dozele mari și administrarea repetată sînt mai periculoase. De aceea, atunci cînd este necesar un tratament medicamentos, se recomandă dozele cele mai mici eficace și evitarea prelungirii nejustificate a tratamentului.

Faza în care se găsește procesul de reproducere este un alt factor important pentru dismorfogeneză. Acțiunea asupra *gameților* poate avea drept consecință mutații (cu o posibilă afectare ulterioară a fenotipului), diminuarea fertilității sau sterilitatea. Cînd *oul* începe să se segmenteze dozele toxice omoară *blastocitul.* Efectele teratogene propriu-zise apar în *perioada embrionară,* caracterizată prin morfogeneză rapidă, dependentă de mecanisme inductoare complicate, care comandă și controlează formarea celor mai multe organe. La om, această perioadă se desfășoară în primele două luni de sarcină. Fragilitatea maximă pentru diferitele organe corespunde unui anumit interval: zilele 15—25 pentru creier, 24—40 pentru ochi, 20—40 pentru inimă, 24—36 pentru membre. *Fătul* este mai puțin sensibil decît embrionul. În timpul lunii a III-a și mai tîrziu pot fi generate anomalii în diferențierea tractului genital; de asemenea în perioada fetală se pot dezvolta diferite tipuri de encefalopatie.

Reactivitatea la substanțele teratogene diferă considerabil cu *specia*, probabil în funcție de anumite particularități metabolice. Aceasta explică dificultățile în interpretarea rezultatelor obținute experimental și limitează transpunerea datelor de la animalele de laborator la om. Se apreciază că un medicament nou prezintă risc teratogen la om atunci cînd, administrat în doze apropiate de cele terapeutice, provoacă constant malformații congenitale la animale din mai multe specii. O valoare predictivă mai mare o au malformațiile produse la rozătoare, a căror reactivitate la agenții dismorfogeni este apropiată de aceea a omului.

Diferențe importante de reactivitate există și între indivizi. Se consideră că *ereditatea poligenică* este cel mai important factor care condiționează sensibilitatea embrionară la substanțele potențial teratogene. Așa se explică de ce, chiar pentru substanțele cu risc major, malformațiile nu apar constant.

Dintre *factorii fiziologici ce țin de mamă, vîrsta* foarte tînără, și mai ales anii dinaintea menopauzei, favorizează efectele teratogene ale medicamentelor. *Stările carențiale* pot avea de asemenea consecințe dăunătoare. *Bolile metabolice,* îndeosebi diabetul, stările toxice, hipertensiunea arterială, colagenozele sînt probabil factori de risc suplimentar.

Malformațiile congenitale au o frecvență probabilă de 2—5% (statistici internaționale), proporție îngrijorătoare în condițiile scăderii considerabile a mortalității infantile, care caracterizează civilizația modernă. Există agenți dismorfogeni multipli — fizici (razele X), biologici (viroze, endotoxine) și chimici (toxice industriale și agricole, medicamente).

Riscul dismorfogen al medicamentelor este probabil mic deoarece, în condițiile folosirii terapeutice, probabilitatea sumării tuturor factorilor cauzali și condiționanți pentru dismorfogeneză este mult limitată. Stabilirea etiologiei malformațiilor la om, prin studii epidemiologice retrospective și prospective, prezintă dificultăți considerabile, iar valoarea predictivă a cercetărilor experimentale este relativ mică. Riscuri certe au

TABELUL XIX

CÎTEVA MEDICAMENTE CU RISC TERATOGEN ȘI MALFORMAȚIILE POSIBILE

Medicamentul	Efecte toxice la embrion
Citotoxice anticanceroase	malformații diverse: azotiperită — malformații membre, sterilizare, avort; TEM — avort; ciclofosfamidă — sterilizare; procarbazina — avort, malformații oculare, malformații membre; colchicină — avort; aminopterină — malformații SNC (spina bifida, anencefalie) etc.
Anticoagulante orale	malformații diverse (hipoplazie nazală etc.)?
Clordiazepoxid, diazepam	malformații faciale (palatoschizis, cheiloschizis)?
Fenitoină	malformații faciale (palatoschizis, cheiloschizis)
Litiu	malformații diverse?
Amfetamine	malformații diverse (SNC, inimă, canale biliare)?
Antidiabetice orale	avort, polimalformații?
Anticoncepționale	malformații diverse (viscerale, cardiace, scheletice)?
Glucocorticoizi	malformații faciale (palatoschizis) și cardiovasculare?

fost stabilite pentru parte dintre *citotoxicele anticanceroase*, care pot produce sterilitate, avort și malformații diverse. *Steroizii androgeni* și *progestativele de sinteză* sînt capabile să provoace masculinizarea fătului feminin. Sînt suspectate ca teratogene, fără dovezi certe și cu probabilitate mică, anticoagulantele orale, preparatele de fier, tranchilizantele benzodiazepinice (mai ales diazepamul, injectat în doze mari), unele antiepileptice — mai ales fenitoina (dar epilepsia netratată reprezintă probabil un risc mai mare pentru dezvoltarea intrauterină), litiul, amfetaminele, antidiabeticele orale, glucocorticoizii, anticoncepționalele.

Multe medicamente, administrate mamei, pot produce asupra fătului și nou-născutului *efecte toxice de tipul celor cunoscute la adult sau la copil* — de exemplu ototoxicitate pentru antibiotice aminoglicozidice; afectarea dentiției pentru tetracicline; icter nuclear pentru sulfamide; deprimarea respirației pentru anestezice generale, barbiturice, opiacee, tranchilizante, neuroleptice; bradicardie pentru blocantele beta-adrenergice; gușă și hipotiroidism pentru antitiroidiene; hipoglicemie pentru antidiabeticele orale etc. De asemenea pot apărea *reacții de tip idiosincrazic* — de exemplu hemoliză la sulfamide, nitrofurantoină, acid nalidixic, în condițiile *deficitului de glucozo-6-fosfatdehidrogenază*, ca și *reacții prin sensibilizare* — de exemplu alergie la peniciline, la copii de la mame care au primit antibioticul. S-au semnalat cazuri de *dependență* la nou-născuți din mame morfinomane, sau cu alt tip de toxicomanie.

O ultimă categorie de fenomene nedorite constă în *accidentele obstetricale* care pot fi provocate de medicamente. Astfel, substanțele *stimulante uterine,* — ocitocice, parasimpatomimetice, blocante beta-adrenergice, chinină, purgative antrachinonice pot fi cauză de avort, naștere prematură sau accidente în timpul nașterii. *Inhibitoarele motilității uterine* — stimulante beta-adrenergice, diazoxid, sulfat de magneziu parenteral, aspirină, anestezice generale pot întîrzia nașterea sau opri travaliul. Morfina interferă de asemenea travaliul, inhibînd capacitatea de efort a parturientei.

4.2. MEDICAMENTELE LA COPII (farmacologia clinică pediatrică)

Există deosebiri însemnate între copii și adulți, nu numai cantitativ — vîrstă, greutate și suprafață corporală, ci și calitativ privind comportarea farmacocinetică și reactivitatea diferitelor țesuturi. Însăși în cadrul copilăriei, situația evoluează permanent de la naștere pînă la adolescență, necesitînd o abordare diferențiată a farmacologiei clinice, în funcție de particularitățile de vîrstă. Anumite medicamente, administrate îndelungat, pot interfera cu procesele de creștere și dezvoltare. Probleme particulare apar în studiile de farmacologie clinică și de terapeutică la copii: dificultăți legate de consimțămîntul informat al aparținătorilor și chiar al copiilor, aspecte etice ridicate de cercetările fără finalitate terapeutică, necesitatea abordării epidemiologice a reacțiilor adverse, complianța copiilor mai redusă decît cea a adulților (în jur de 50% în condiții acute, mai puțin în condiții cronice) etc. Formele farmaceutice pentru uz pediatric pun de asemenea unele probleme — ele sînt foarte necesare pentru

TABELUL XX

MEDICAMENTE CARE ADMINISTRATE LA MAMĂ POT FI TOXICE PENTRU FĂT ŞI NOU-NĂSCUT ŞI REACŢIILE ADVERSE PROVOCATE

Medicamentul	Efecte toxice la făt şi nou-născut
Tetracicline	colorarea în galben a dinţilor, hipoplazia dentiţiei, inhibarea osificării
Cloramfenicol	colaps — „sindrom cenuşiu"
Streptomicină, kanamicină şi alte aminoglicozide, polimixină, colistină	ototoxicitate — surditate congenitală, tulburări cohleo-vestibulare
Sulfamide (mai ales cu acţiune prelungită)	hiperbilirubinemie, icter nuclear, hemoliză (deficit G-6PD)
Nitrofurantoină	hemoliză (deficit G-6PD), anemie megaloblastică
Acid nalidixic	hemoliză (deficit G-6PD)
Chinină, clorochină	retinită pigmentară, ototoxicitate, trombocitopenie
Anticoagulante orale	hemoragii
Blocante beta-adrenergice (propranolol)	deprimare respiratorie, bradicardie, hipoglicemie
Rezerpină	letargie, congestie nazală
Atropină	tahicardie
Anticolinesterazice (piridostigmină)	slăbiciune musculară
Morfină, opioide	deprimare respiratorie, dependenţă
Salicilaţi, aspirină	hemoragii
Barbiturice	deprimare respiratorie
Clordiazepoxid, diazepam	deprimare SNC, hipotermie, modificarea ritmului cardiac
Neuroleptice fenotiazinice	sedare, sindrom extrapiramidal, retinopatie
Litiu	guşă, cianoză
Anestezice locale (lidocaină)	bradicardie, deprimare SNC
Ioduri, tioamide antitiroidiene	guşă, hipotiroidism
Antidiabetice orale (clorpropamidă)	hipoglicemie
Steroizi androgeni	masculinizare (făt feminin)
Progestative de sinteză	masculinizare (făt feminin)
Dietilstilbestrol	carcinom de cervix (tardiv, la fetiţe)

TABELUL XXI

MEDICAMENTE CARE MODIFICĂ MOTILITATEA UTERINĂ

Stimulante ale motilității uterine — pot provoca avort, naștere prematură, accidente obstetricale	Relaxante uterine — pot întîrzia nașterea sau opri travaliul
Ocitocice (ergotamină, ergometrină, ocitocină, sparteină, prostaglandine)	Anestezice generale
Parasimpatomimetice (neostigmină, carbacolină, pilocarpină etc.)	Morfină și opioide
Blocante beta-adrenergice (propranolol etc.)	Salicilați, aspirină
Chinină, chinidină	Stimulante beta-adrenergice (izoprenalină, salbutamol)
Purgative iritante (antrachinone, aloes etc.)	Diazoxid
	Sulfat de magneziu (parenteral)

a crește complianța și a permite dozarea cît mai riguroasă, dar trebuie evitate în cazul medicamentelor contraindicate în bună parte a copilăriei — de exemplu tetracicline sau cloramfenicol.

La nou-născut barierele epiteliale sînt incomplet formate, ceea ce explică *absorbția crescută prin mucoase și piele*. Astfel, proteinele se pot absorbi ca atare din tubul digestiv, după cum absorbția mare a unor substanțe topice — preparate cortizonice, acid boric, hexaclorofen — poate determina fenomene sistemice la vîrstele mici, uneori cu caracter toxic. *Deficiența unor sucuri digestive* explică, de exemplu, eficacitatea slabă a cloramfenicolului palmitat în primele zile ale nou-născutului (lipsa hidrolazelor pancreatice nu permite eliberarea antibioticului activ, la dispoziția procesului de absorbție), ca și absorbția slabă a vitaminelor liposolubile.

Există diferențe importante în *procesul de distribuție*, considerînd că la nou-născut, îndeosebi la prematuri, apa totală a organismului și spațiul lichidian extracelular sînt mult crescute, valorile scăzînd repede pînă la 1 an, apoi lent, către cele ale adultului, pînă la vîrsta de 12 ani. De aceea la nou-născut volumul de distribuție al substanțelor hidrosolubile — de exemplu sulfamide, peniciline — este crescut, respectiv concentrația plasmatică este scăzută. În schimb, proporția țesutului adipos este relativ mică, ceea ce reduce posibilitatea redistribuirii medicamentelor liposolubile către acest țesut; aceasta explică, de exemplu, efectul prelungit al barbituricelor anestezice la vîrstele mici. La particularitățile de distribuție contribuie cantitatea mică a proteinelor plasmatice la nou-născut (în comparație cu adultul), ca și disponibilitatea redusă a locurilor de legare a moleculelor de medicamente pe suprafața macromoleculelor proteice, ocupate în parte de metaboliți endogeni, mai ales bilirubină neconjugată. Hipoalbuminemia face ca proporția formei libere a fenitoinei în plasmă să fie dublă la nou-născut față de adult, crescînd și mai mult în prezența hiperbilirubinemiei. Unele medicamente — salicilați, sulfamide, vitamine K de sinteză — pot deplasa bilirubina de pe proteine. Uneori, din această cauză, survin accidente grave prin sumarea unor factori care favorizează hiperbilirubinemia: hemoliză, insuficiența conjugării hepatice a moleculelor de pigment biliar, prezența medicamentelor capabile să

desfacă bilirubina de pe proteinele plasmatice; creșterea mare a bilirubinemiei neconjugată la nou-născut, care are o barieră hematoencefalică deosebit de permeabilă, poate precipita icterul nuclear.

Epurarea medicamentelor diferă la copii, mai ales la cei mici. Capacitatea de *bioinactivare prin metabolizare hepatică* este în general *scăzută*, ceea ce duce la creșterea toxicității unor substanțe. S-au semnalat deficite de glucuronoconjugare și hidroxilare. Insuficiența glucuronoconjugării este pronunțată la nou-născut, mai ales la imaturi, întîrziind epurarea cloramfenicolului, acidului nalidixic, salicilaților. Acumularea de cantități mari de cloramfenicol activ determină un sindrom toxic grav însoțit de colaps, cunoscut sub numele de „sindromul cenușiu". Epurarea fenobarbitalului, amobarbitalului, diazepamului, lidocainei este diminuată la nou-născut, prin insuficiența hidroxilării acestor molecule. În anumite cazuri deficitul de metabolizare poate fi compensat prin fixarea redusă de proteinele plasmatice, care crește disponibilul de molecule libere, metabolizabile — de exemplu pentru fenitoină. Alteori intervin fenomene de inducție a enzimelor metabolizante, care intensifică biotransformarea unor medicamente. De exemplu, fenobarbitalul favorizează metabolizarea diazepamului, iar salicilații își cresc propria metabolizare.

Epurarea prin *eliminare renală* este de asemenea *deficitară* la nou-născut, la care funcția rinichiului (filtrare glomerulară, secreție tubulară) reprezintă aproximativ 30% din valoarea de la adult (raportat la suprafața corporală). Funcționalitatea organului crește progresiv, repede în primele luni, cînd ajunge aproape de valorile adultului, apoi încet pînă la adolescență. Consecutiv eliminării renale insuficiente, unele medicamente realizează niveluri sanguine mari și au un timp de înjumătățire crescut la nou-născut și în prima lună după naștere. De aceea substanțele care se epurează predominant renal trebuie dozate cu prudență la vîrstele mici. Acesta este cazul pentru mulți agenți antibacterieni, ca și pentru digoxină. Digoxina prezintă o situație particulară: între vîrsta de o lună și 2 ani timpul de înjumătățire este mai scurt decît pentru adulți (probabil prin intervenția altor factori farmacocinetici); de asemenea, în această perioadă miocardul este relativ rezistent la tonicardiac, ceea ce impune administrarea de doze proporțional mai mari decît la adult.

În afara particularităților de ordin farmacocinetic, copiii pot răspunde diferit la unele medicamente, datorită unei *reactivități deosebite a țesuturilor țintă*. Astfel, nou-născuții prezintă o sensibilitate crescută la curarizantele antidepolarizante (tubocurarină, galamină) și o sensibilitate scăzută la cele depolarizante (suxametoniu). Răspunsul copiilor la substanțele cu acțiune asupra sistemului nervos central este uneori paradoxal. În general există o susceptibilitate crescută atît la efectele stimulante cît și la cele deprimante, ceea ce impune prudență în folosirea unor medicamente de felul amfetaminelor, barbituricelor, eterului etilic, rezerpinei, codeinei. Este cunoscută sensibilitatea mare a copiilor mici la morfină, care poate provoca deprimare respiratorie marcată.

Uneori răspunsurile diferite se datoresc unor *tulburări metabolice*, dintre care pe prim plan se situează acidoza și deshidratarea. *Acidoza* mărește efectul și toxicitatea substanțelor acide, favorizînd captarea lor tisulară, consecutiv creșterii proporției formei neionizate a moleculei.

Deshidratarea favorizează de asemenea reacțiile toxice, deoarece scăzînd volumul de distribuție mărește concentrația în sînge și țesuturi. Așa se explică de ce aspirina și în general salicilații au o toxicitate crescută în condiții de acidoză și deshidratare.

Alte particularități sînt legate de *căile de administrare* și *formele farmaceutice* de ales la copii. Astfel, la nou-născut este deseori necesară administrarea parenterală. În cazul injectării intravenoase întreaga cantitate ajunge repede în circulație, dar această cale poate fi greu abordabilă sau riscantă. Absorbția de la locul injectării intramusculare este de regulă incompletă și neregulată. Recomandarea formelor farmaceutice lichide îndulcite, pentru administrarea orală, este avantajoasă la copiii mici, asigurînd luarea cu ușurință a întregii doze de medicament. Supozitoarele rectale sînt deseori utilizate la vîrstele mici, evitînd dificultățile căii orale, dar absorbția rectală este incompletă și nesigură. Copiii trebuie păziți de autoadministrarea accidentală a medicamentelor, evitînd formele tentante — mai ales comprimatele drajeifiate care imită bomboanele —, folosind ambalaje care să nu poată fi deschise de copii, păstrînd medicamentele în locuri inaccesibile acestora.

În privința diferitelor grupe terapeutice au fost semnalate probleme, îndeosebi în folosirea medicației antiastmatice la copil (tendință la abuz de medicamente), a anticonvulsivantelor (insuficienta considerare a raportului risc/beneficiu), a antibioticelor (insuficienta cunoaștere a susceptibilității diferite a copiilor la reacțiile adverse, a modificării caracteristicelor patologiei infecțioase pe măsura creșterii, a particularităților cinetice ale antibioticelor), a citostaticelor (dificultatea evaluării eficacității și inocuității), a analgeticelor antipiretice (uzul larg, incomplet controlat de medic).

În cazul sugarului este necesară prudență atunci cînd se administrează medicamente mamei, deoarece acestea pot ajunge la copil prin *laptele* supt. Substanțele cu greutate moleculară mică, cele liposolubile și neionizate, trec de obicei în cantitate mare în lapte. Moleculele alcaline — de exemplu eritromicina, antihistaminicele, diferiți alcaloizi — trec mai ușor decît cele acide. Legarea în proporție mare de proteinele plasmatice limitează excreția în lapte. Riscul pentru sugari este crescut atunci cînd raportul dintre concentrația în lapte și cea în plasmă (la mamă) este mult supraunitar și pentru medicamentele cu toxicitate intrinsecă mare. Intervin, de asemenea, doza administrată mamei, factorii care favorizează acumularea la mamă (de exemplu insuficiența renală), ca și particularitățile farmacocinetice și de reactivitate ale sugarului. Tabelul XXII prezintă cîteva medicamente care, administrate la mama ce alăptează, pot provoca reacții adverse la sugari.

4.3. MEDICAMENTELE ȘI VÎRSTA ÎNAINTATĂ (farmacologia clinică geriatrică)

Vîrsta înaintată este caracterizată printr-un consum sporit de medicamente și prin susceptibilitatea crescută la acestea, cu o frecvență mare a reacțiilor adverse.

Dintre *procesele farmacocinetice*, *epurarea* medicamentelor este considerabil modificată la vîrstnici. *Excreția renală* este *diminuată*, ca ur-

TABELUL XXII

MEDICAMENTE CARE ADMINISTRATE LA MAMA CARE ALĂPTEAZĂ POT PROVOCA REACŢII ADVERSE LA SUGAR
(p=prudenţă, c.i.=contraindicaţie)

Medicamentul	Reacţii adverse posibile la sugar	Atitudine
Cloramfenicol	colaps, „sindrom cenuşiu", deprimare medulară	c.i.
Tetracicline	colorarea galbenă a dinţilor, disbacterioză intestinală, sindrom *„pseudotumor cerebri"*	p. sau c.i.
Sulfamide	icter nuclear, hemoliză (deficit de G-6PD)	p. sau c.i.
Acid nalidixic	anemie hemolitică	p. sau c.i.
Metronidazol	anorexie, vomă, deprimare medulară, tulburări neurologice	c.i.
Citotoxice anticanceroase	deprimarea hematopoiezei etc.	alăptarea c.i.
Anticoagulante orale	hemoragii	c.i.
Purgative antrachinonice	diaree	c.i.
Furosemid	dezechilibru electrolitic, trombocitopenie	p.
Atropină	tahicardie, constipaţie; inhibă lactaţia	c.i.
Ergotamină	ergotism, somnolenţă, vomă, pierdere în greutate	c.i.
Rezerpină	obstrucţie nazală, dispnee	c.i.
Guanetidină	icter nuclear	c.i.
Chinidină	aritmii, trombocitopenie	c.i.
Glucocorticoizi	insuficienţă suprarenală, întîrzierea creşterii, icter	p. sau c.i.
Tiroxină	hipertiroidism	c.i.

Tabelul XXII (continuare)

Medicamentul	Reacții adverse posibile la sugar	Atitudine
Antitiroidiene de sinteză	gușă, hipotiroidism	c.i.
Iod, ioduri	gușă, hipotiroidism, fenomene de iodism	c.i.
Barbiturice (fenobarbital)	somnolență	p.
Diazepam	somnolență, inapetență, icter (doze mari)	p.
Meprobamat	somnolență, inapetență	c.i.
Neuroleptice	somnolență, inapetență, tremor etc.	p.
Antidepresive, litiu	somnolență, agitație, inapetență, tremor etc.	p. sau c.i.
Bromuri	somnolență, bromism	c.i.
Salicilați (acid acetilsalicilic)	tulburări respiratorii, colaps, acidoză, hemoragii, icter (doze mari)	p.
Fenacetină, paracetamol	methemoglobinemie	c.i.
Morfină, opioide	sedare respiratorie, dependență	c.i.
Curarizante	slăbiciune musculară, apnee	întreruperea alăptării 24 de ore
Anestezice generale	deprimare SNC	întreruperea alăptării 24 de ore

mare a scăderii filtrării glomerulare (*clearance*-ul creatininei, la bătrîni, scade cu circa 30%) și a secreției tubulare. La aceasta se adaugă, uneori, interferențe de ordin patologic ale funcției rinichiului — boli renale, insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială, retenție de urină. De aici necesitatea folosirii de doze mici pentru medicamentele care sînt epurate predominant prin eliminare renală — de exemplu antibiotice aminoglicozidice, digoxină, clorpropamidă — pentru a evita acumularea de cantități toxice în organism. În cazul unor medicamente care sînt epurate predominant prin metabolizare hepatică — fenobarbital, paracetamol — se

produce o *micșorare a capacității de bioinactivare*, cu creșterea concentrației sanguine și prelungirea timpului de înjumătățire plasmatic. Și pentru aceste substanțe se recomandă utilizarea de doze mici.

Celelalte procese farmacocinetice sînt mai puțin modificate la bătrîni. Absorbția intestinală pare a nu fi influențată semnificativ, dar sînt necesare studii cinetice îngrijite, pentru fiecare medicament în parte, în vederea lămuririi acestei probleme. Există argumente fiziologice și fiziopatologice în favoarea modificării procesului de distribuție. Micșorarea greutății corporale, scăderea fluxului sanguin către organe importante, diminuarea apei totale, hipoproteinemia pot afecta distribuția, dar unul sau altul dintre acești factori acționează în sensuri diferite, rezultanta fiind variată și greu de prezis. În cazul *diazepamului* a fost semnalat un volum de distribuție mărit; aceasta compensează metabolizarea redusă a tranchilizantului la bătrîni, astfel încît nivelul plasmatic nu este practic modificat.

Particularitățile fiziologice și fiziopatologice ale bătrîneții pot determina *modificări de ordin farmacodinamic*, avînd uneori drept rezultat chiar răspunsuri diferite calitativ. Astfel, barbituricele (care trebuie evitate) provoacă relativ frecvent neliniște, confuzie, chiar tulburări psiho-

TABELUL XXIII

CÎTEVA MEDICAMENTE CU TOXICITATE CRESCUTĂ LA BĂTRÎNI ȘI PRINCIPALELE REACȚII ADVERSE PRODUSE

Medicamentul	Reacțiile adverse
Digoxina	tulburări psihice, tulburări de vedere
Tiazide diuretice	hiperglicemie, hiperuricemie, hipokaliemie
Furosemid	hipotensiune, colaps, retenție acută de urină, incontinență urinară
Clorpropamidă	reacții hipoglicemice, confuzie, hemiplegie (mai ales în insuficiența renală)
Antihipertensive	hipotensiune ortostatică, sincopă, ischemie miocardică, ischemie cerebrală cu tulburări psihice
Fenilbutazonă	anemie aplastică, reacții alergice, ulcer, retenție hidrosalină (insuficiență cardiacă), icter
Cortizoni	osteoporoză, infecții, tulburări psihice, edeme
Anticoagulante	accidente hemoragice
Barbiturice	stare confuzivă
Neuroleptice fenotiazinice	hipotensiune ortostatică, reacții extrapiramidale
Atropină și alte parasimpatolitice	retenție acută de urină (la prostatici), constipație rebelă (chiar ileus)

tice, care dovedesc o reactivitate diferită a creierului vîrstnicilor la aceste hipnotice. Sedativele și tranchilizantele, antidepresivele, rezerpina, digitalicele, metildopa produc de asemenea, uneori, stări confuzive la bătrîni. Simpatoplegicele folosite ca antihipertensive sînt relativ frecvent cauză de hipotensiune ortostatică, uneori cu consecințe supărătoare, ca urmare a aterosclerozei și insuficienței mecanismelor compensatoare. Accidentele hemoragice la anticoagulante survin deseori, probabil datorită deficienței sintezei hepatice a unor factori ai coagulării la bătrîni.

Contextul *psiho-social* al vîrstei înaintate este un alt factor important pentru folosirea medicamentelor la această categorie de bolnavi. Memoria bătrînilor, mai ales cea de termen scurt, este uneori slabă, ceea ce alături de alte tulburări ale psihicului — anxietate, depresie — determinate de irigația sanguină insuficientă și de fenomenele degenerative la nivelul creierului, pot face dificilă cooperarea cu medicul și îngreuiază tratamentul.

În general, bătrînii trebuie să primească medicamente puține, bine alese și real necesare, administrate după scheme simple, în doza minimă eficace, în forme farmaceutice plăcute și simplu de administrat.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ANDERSON W. T. — Practical management of the elderly, 2nd, Ed. Blackwell, Oxford, 1971; ASLAN A. — Tratamentul cu Gerovital H_3 în îmbătrînire, *Viața med.*, 1973, *20*, 16, 729; BOREUS L. O. — Fetal pharmacology, Raven Press, New York, 1973; BURLAND W. L., LAURENCE B. M. — The therapeutic choice in paediatrics, Ed. Churchill Livingstone, Edimburgh, 1972; * * * — Drug therapy in the elderly, *Gerontologia Clinica*, *16*, 1; FANN W. E., MADDOX G. L. (sub red.) — Drug issues in geropsychiatry, Ed. William Wilkins, Baltimore, 1974; GREEN T. P., O'DEA R. F., MIRKIN B. L. — Determinants in drug disposition and effect in fetus, *Ann. Rev. Pharmacol. Ther.*, 1979, *19*, 285; HURJUI J. — Particularități de administrare a medicamentului în raport cu modificările biologice din senescență *Rev. Med. Chir. (Iași)*, 1977, 3, 495; JUCHAU M. R., DYER D. C. — Pharmacology of the placenta, *Ped. Clin. N. Amer.*, 1972, *19*, 65; LIND T. — Prescription pendant la grossesse, *Modern Med.*, 1978, *23*, 4, reprodus în *Ars Medici*, 1978, *33*, 13/14, 1 173; MIRKIN B. L. — Perinatal pharmacology and therapeutics, Academic Press, New York, 1976; NEUMAN M. — Grossesse et médicaments, *Ars Medici*, 1978, *33*, 24, 2 173; O'MALLEY K., JUDGE T. G., CROOKS J. — Geriatric clinical pharmacology, în „Drug Treatment" (sub red. *Avery G. S.*), Ed. Churchill Livingstone, Edimburgh, 1978, p. 43—56; RANE A., SJOQUIST F. — Drug metabolism in the human fetus and newborn infant, *Ped. Clin. N. Amer.*, 1972, *119*, 37; SINGH S., MIRKIN B. L. — Fetal clinical pharmacology, în „Drug treatment" (sub red. *Avery G. S.*), Ed. Churchill Livingstone, Edimburgh, 1978, p. 57—70; SHURKEY H. C. — Clinical pharmacology in pediatrics, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1972, *13*, 872; SZORADY I. — Drug content of the mother's milk, *Ther. Hungarica*, 1980, *28*, 1, 5; * * * — Symposium on drugs and the newborn child, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1973, *14*, 4, partea a 2-a, 619; TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Drug effects on the fetus, Addis Press, Sydney, 1975; TUCHMANN-DUPLESSIS H. — Embryonic clinical pharmacology, în „Drug Treatment" (sub red. *Avery G. S.*), Ed. Churchill Livingstone, Edimburgh, 1978, p. 43—56; WALSON P. D., BRESSLER R. — Drugs and age, în „Drugs of choice 1976—1977", (sub red. *Modell W.*), Ed. Mosby, St. Louis, 1976; W.H.O. — Drugs for infants and children, Copenhaga, 1982; WILLIAMS V., SHIRKEY H. C. — Paediatric clinical pharmacology, în „Drug Treatment" (sub red. *Avery G. S.*), Ed. Churchill Livingstone, Edimburgh, 1978, p. 71—122; YAFFE S. J. — Pharmacokinetics in the fetus and newborn infant, *Rev. Canad. Biol.*, 1973, *32*, 125; YAFFE S. J., YUCHAU M. R. — Perinatal pharmacology, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1974, *14*, 219.

5. PARTICULARITĂŢILE FARMACOLOGICE ÎN UNELE STĂRI PATOLOGICE

Proprietăţile medicamentelor sînt determinate de interacţiunea lor cu organismul. Farmacocinetica este funcţie atît de proprietăţile fizico-chimice ale moleculelor substanţelor medicamentoase, cît şi de starea funcţională a sistemelor care intervin în distribuirea acestora în diferitele compartimente ale organismului. Tranzitul intestinal şi capacitatea de absorbţie a mucoasei, cantitatea şi calitatea proteinelor plasmatice, modelul de distribuire a sîngelui către ţesuturi, valoarea parametrilor lichidieni, electrolitici şi de echilibru acido-bazic, prezenţa unor metaboliţi fiziologici sau patologici, funcţionalitatea metabolică a ficatului şi cea de eliminare a rinichiului, sînt tot atîţia factori care pot influenţa cinetica medicamentelor în organism. Modificarea lor în cadrul diferitelor stări patologice determină modificări corespunzătoare ale mişcării medicamentelor.

Unele boli pot schimba reactivitatea ţesuturilor ţintă la acţiunile farmacologice, avînd drept consecinţă răspunsuri diferite cantitativ sau calitativ. Aceasta determină particularităţi de ordin farmacodinamic în anumite stări patologice.

În stadiul actual, cunoştinţele privind farmacocinetica şi farmacodinamia, în condiţiile patologiei umane, sînt fragmentare, iar semnificaţia lor clinică este incomplet cunoscută. Domeniul este însă de mare importanţă pentru terapeutică, în perspectiva dezvoltării viitoare.

5.1. PARTICULARITĂŢILE FARMACOLOGICE ÎN PATOLOGIA CARDIOVASCULARĂ

Multe dintre bolile cardiovasculare pot influenţa efectele medicamentelor prin modificarea cineticii lor în organism sau a reactivităţii structurilor efectoare.

Insuficienţa cardiacă, şocul, hipotensiunea şi în general toate afecţiunile caracterizate prin hipoperfuzie tisulară afectează, mai mult sau mai puţin, absorbţia, distribuţia şi epurarea medicamentelor.

TABELUL XXIV

MODIFICĂRI HEMODINAMICE ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ ȘI ÎN STĂRILE DE ȘOC CARE POT INFLUENȚA CINETICA UNOR MEDICAMENTE

Modificarea hemodinamică	Consecințe farmacocinetice	Exemple de medicamente	Repercusiuni clinice
Scăderea perfuziei tisulare	scăderea Vd, creșterea concentrației sanguine	lidocaină, procainamidă	risc de supradozare
Scăderea fluxului sanguin la nivelul mucoasei gastrointestinale și a țesutului subcutanat și muscular	micșorarea absorbției digestive și de la locul injectării	lanatozidă C, digoxină, procainamidă	micșorarea biodisponibilității
Creșterea fluxului sanguin la nivelul miocardului și creierului	concentrații crescute în miocard și creier	lidocaină, procainamidă, digoxină	risc crescut de reacții toxice miocardice și neurologice
Scăderea fluxului sanguin în ficat, stază, scăderea capacității de metabolizare hepatice	scăderea *clearance*-ului hepatic, scăderea epurării prin metabolizare la nivelul ficatului, creșterea concentrației sanguine, creșterea t 1/2 plasmatic	lidocaină, propranolol	risc de acumulare cu fenomene toxice
Scăderea fluxului sanguin renal, scăderea diurezei	micșorarea eliminării renale (prin filtrare glomerulară), creșterea concentrației sanguine, creșterea t 1/2 plasmatic	procainamidă, digoxină	risc de acumulare cu fenomene toxice

Scăderea fluxului sanguin la nivelul intestinului, edemul de stază al mucoasei gastrointestinale, însoțit uneori chiar de lezarea acesteia, întîrzierea golirii stomacului pot diminua considerabil *absorbția digestivă*. Fenomenul nu are obișnuit implicații clinice pentru medicamentele care se absorb în proporție mare, cum este digitoxina, dar poate deveni critic pentru cele care, în mod normal, se absorb incomplet sau inegal — de exemplu lanatozida C, a cărei absorbție poate fi mult micșorată la bolnavii cu insuficiență cardiacă congestivă gravă, făcînd tonicardiacul inoperant atunci cînd se administrează oral. Se impune atenție și în cazul digoxinei, tonicardiac care, sub formă de comprimate, prezintă variații mari de biodisponibilitate — preparatul devenind ineficace în cazul cînd la deficitul legat de forma farmaceutică nereușită se adaugă un deficit de absorbție de ordin fiziopatologic. Alt exemplu este procainamida, a cărei absorbție intestinală scade considerabil la bolnavii cu infarct de

miocard în șoc, ceea ce face inadecvată calea de administrare orală, impunînd injectarea, cel puțin în primele 24 de ore. La absorbția necorespunzătoare a antiaritmicului poate contribui asocierea de analgezice morfinice (curent recomandate la bolnavii cu infarct), care întîrzie considerabil golirea stomacului.

Absorbția substanțelor injectate subcutanat sau intramuscular poate fi de asemenea deficitară, atunci cînd fluxul sanguin în aceste teritorii este diminuat. Corectarea tulburării hemodinamice duce însă la creșterea absorbției. Fenomenul a fost descris pentru digoxină, diazepam, fenitoină. Este necesară atenție în dozarea medicamentelor administrate prin injectare subcutanată sau intramusculară la bolnavii cu insuficiență cardiacă sau în șoc.

Hipoperfuzia tisulară face ca o cantitate mai mică de medicament să ajungă la țesuturi, crescînd concentrația sanguină și micșorînd volumul aparent de distribuție (volumul teoretic în care se distribuie medicamentele în lichidele organismului).

Micșorarea debitului cardiac și a irigării tisulare duce la o stimulare simpatoadrenergică reactivă, cu redistribuirea sîngelui, fenomen dovedit la maimuțele cu șoc hemoragic experimental și la omul cu insuficiență cardiacă gravă.

Distribuirea preferențială a sîngelui către inimă și creier determină o tendință la concentrarea substanțelor în aceste organe. În schimb fluxul sanguin scăzut în teritoriul splanhnic, în ficat, în rinichi, în teritoriile cutanat și muscular, ca și la nivelul țesutului adipos, reduce aportul de medicamente la aceste țesuturi. *Micșorarea circulației în ficat și rinichi* poate interfera procesul de epurare a unor substanțe medicamentoase.

Cinetica majorității antiaritmicelor, distribuirea și epurarea acestora sînt mult influențate de debitul cardiac și de distribuirea sîngelui către diferite țesuturi.

Lidocaina realizează un volum de distribuție scăzut, o concentrație sanguină crescută și concentrații relativ mari în miocard și creier, atunci cînd se administrează la bolnavii cu insuficiență cardiacă și în alte situații, cînd debitul cardiac scăzut determină micșorarea transportului către țesuturi și distribuirea electivă către inimă și sistemul nervos central. Deoarece în mod normal substanța este extrasă din sînge și metabolizată în proporție mare de către ficat, diminuarea fluxului sanguin hepatic în insuficiența cardiacă sau în șoc limitează mult *clearance*-ul hepatic, ceea ce, alături de volumul de distribuție scăzut, contribuie la ridicarea nivelului sanguin al lidocainei. Hipoperfuzia și leziunile congestive fac să scadă însăși capacitatea ficatului de a metaboliza medicamentele; fenomenul a fost dovedit direct pe biopsii hepatice de la bolnavii cu insuficiență cardiacă, la care țesutul recoltat a arătat o diminuare a oxidării microzomiale. Experimental, la maimuțele cu șoc hemoragic *clearance*-ul hepatic al lidocainei este mult scăzut. La oamenii cu insuficiență cardiacă *clearance*-ul plasmatic al substanței este de 449 ml/minut, față de 703 ml/minut la martorii normali. Lidocaina, introdusă în perfuzie intravenoasă la bolnavii cu infarct de miocard și insuficiență cardiacă, realizează concentrații sanguine cu 46% mai mari decît la martori; timpul de înjumătățire mediu (faza beta) este de 10,2 ore în infarctul cu insufi-

cientă cardiacă, 4,3 ore în infarctul fără insuficiență cardiacă și 1,4 ore la martori. Un alt fenomen nedorit, de ordin farmacocinetic, constă în tendința de acumulare a unor metaboliți toxici ai medicamentului, obișnuit degradați de ficat și eliminați renal. Consecutiv sînt favorizate efecte toxice, mai ales de natură neurologică. Concentrațiile sanguine mari de lidocaină, concentrațiile crescute în miocard și creier, acumularea de metaboliți toxici contribuie la incidența sporită a reacțiilor adverse în insuficiența cardiacă (mai ales în formele grave) și la șocați. La aceste categorii de bolnavi trebuie evitată introducerea intravenoasă rapidă de doze mari, iar viteza de perfuzie trebuie controlată cu grijă.

Procainamida prezintă un volum de distribuție scăzut și concentrații crescute în sînge, miocard și creier la bolnavii cu insuficiență cardiacă. Deoarece acest antiaritmic se elimină în proporție de 50—70% sub formă nemodificată prin urină, afectarea funcției renale, secundar tulburărilor hemodinamice ale insuficienței cardiace, favorizează acumularea, contribuind la creșterea concentrației sanguine. La cardiacii cu funcție renală necorespunzătoare, timpul de înjumătățire a procainamidei se dublează. Există de asemenea posibilitatea acumulării de metaboliți toxici, de felul N-acetilprocainamidei, ca urmare a hipoperfuziei și deficitului metabolic al ficatului, ca și a eliminării renale insuficiente. Aceste particularități farmacocinetice explică riscul crescut de fenomene toxice, mai ales atunci cînd procainamida se injectează intravenos și impun folosirea de doze mici, eventual monitorizarea nivelului sanguin al medicamentului.

Propranololul, ca și lidocaina, are *clearance*-ul dependent de irigarea hepatică, fiind epurat, în mare măsură, atunci cînd trece prin ficat. Deoarece el însuși deprimă inima și micșorează fluxul sanguin hepatic, poate diminua epurarea altor medicamente cu *clearance* hepatic mare. Acest fenomen impune prudență, mai ales la bolnavii cu deficit de pompă cardiacă.

Epurarea digoxinei este dependentă, în mare măsură, de funcția rinichiului. Toate situațiile hemodinamice caracterizate prin diminuarea fluxului sanguin renal favorizează acumularea tonicardiacului, crescînd concentrația sa în sînge și în miocard. Dozarea digoxinei impune prudență în aceste condiții.

Tiopentalul, barbituric folosit pentru anestezia generală pe cale intravenoasă, își datorește durata foarte scurtă a efectului redistribuirii de la creier (unde se acumulează încă din timpul injectării) către țesutul muscular (cu masă mare) și țesutul adipos (bogat în grăsimi, pentru care anestezicul are afinitate mare), pe măsura recirculării sîngelui. În insuficiența cardiacă, datorită fluxului sanguin sărac în țesutul muscular și adipos, procesul de redistribuire este mai lent și tiopentalul tinde să se acumuleze în creier, ceea ce îi crește și îi prelungește efectul, mărind riscul deprimării toxice a respirației și circulației.

Alte particularități în folosirea medicamentelor la cardiaci sînt de ordin farmacodinamic, fiind legate de acțiunea acestora în condițiile unui *miocard bolnav*, a *hiperfuncției reactive simpatoadrenergice*, a *dezechilibrului hidroelectrolitic* propriu bolii tratate sau secundar însuși tratamentului. În general, cardiacii sînt mai susceptibili la *deprimarea forței*

contractile a miocardului, fac mai frecvent *aritmii*, iar probabilitatea *accidentelor ischemice miocardice* este mărită.

Digitalicele sînt puţin eficace şi mai toxice, atunci cînd miocardul este mult alterat. Frecvenţa aritmiilor digitalice este mare la bolnavii cu infarct de miocard recent şi la cei cu cardiopatii ischemice cronice; de asemenea frecvenţa aritmiilor este mare la bolnavii cu cord pulmonar cronic, unde se adaugă, ca factor favorizant, hipoxemia arterială sistemică. În aceste situaţii se cer corectate tulburări patologice de fond — ischemia miocardică, hipoxemia — iar tonicardiacele trebuie folosite cu prudenţă, în doze mici.

Aritmiile digitalice sînt frecvente în prezenţa hipokaliemiei, provocată de tratamentul diuretic excesiv şi favorizată de hiperaldosteronismul secundar. Se ştie că tonicardiacele deprimă ATP-aza sarcolemică, care funcţionează ca pompă de potasiu şi sărăcesc miocardul în acest cation, ceea ce explică creşterea excitabilităţii inimii şi apariţia aritmiilor ectopice. Hipokaliemia accentuează această tulburare metabolică şi măreşte riscul de aritmii. În aceste condiţii se recomandă oprirea medicaţiei diuretice, întreruperea temporară a tratamentului tonicardiac, corectarea deficitului de potasiu (prin administrare de clorură de potasiu sau de diuretice care reţin potasiul — spironolactonă, triamteren), eventual tratament cu antiaritmice.

Toate medicamentele care favorizează automatismul ectopic, mai ales substanţele simpatomimetice — adrenalina, etilefrina, neosinefrina, efedrina, izoprenalina, amfetamina — pot declanşa aritmii grave la cardiaci. În această privinţă sînt deosebit de periculoase simpatomimeticele beta-adrenergice, folosite în tratamentul astmului bronşic, de exemplu izoprenalina. Cînd administrarea acestora se face prin inhalarea de aerosoli, la acţiunea cardiacă a simpatomimeticului se adaugă probabil cea a hidrocarburii halogenate folosită ca gaz propelant, care sensibilizează miocardul la simpatomimetice şi la catecolaminele endogene, crescînd riscul aritmiilor grave.

Simpatomimeticele stimulează inima şi măresc metabolismul miocardic. Ele pot rupe echilibrul între necesitatea de oxigen şi aportul acestuia, precar la bolnavii cu cardiopatie ischemică. Angina se poate agrava, uneori este declanşat infarctul acut de miocard dacă, în mod greşit, sînt folosite simpatomimetice la bolnavii cu cardiopatie ischemică.

Cafeina, alt stimulant al inimii, este mai puţin periculoasă decît aminele simpatomimetice, dar trebuie evitată în prezenţa aritmiilor ectopice şi la bolnavii anginoşi. Alcaloidul antagonizează efectele metabolice ale dipiridamolului (persantin) şi ale prenilaminei (agozol), fiind cu atît mai mult contraindicat atunci cînd aceste medicamente se folosesc la anginoşi. Aceleaşi considerente sînt valabile pentru teofilină şi aminofilină (miofilin), ca şi pentru băuturile ce conţin cafeină şi teofilină (cafea, ceai).

Propranololul, blocînd receptorii beta-adrenergici la nivelul inimii, o privează de controlul stimulant simpatoadrenergic. Acest efect, util în aritmii şi în angina de piept, poate deveni dăunător atunci cînd funcţia de pompă a inimii este la limită, stimularea simpatoadrenergică fiind indispensabilă menţinerii funcţionalităţii fiziologice a organului. Aşa se explică de ce propranololul poate precipita insuficienţa cardiacă sau o poate agrava. Medicamentele din această clasă trebuie folosite cu prudenţă la bolnavii cu insuficienţă cardiacă şi numai în condiţiile unei digitalizări

TABELUL XXV

MODIFICĂRI FIZIOPATOLOGICE LA CARDIACI CARE POT INFLUENȚA REACTIVITATEA TISULARĂ LA UNELE MEDICAMENTE

Modificarea fiziopatologică	Consecințe farmacodinamice	Exemple de medicamente	Repercusiuni clinice
Deficit al pompei cardiace	favorizarea acțiunii de deprimare miocardică	propranolol, chinidină, procainamidă, anestezice generale	precipitarea sau agravarea insuficienței cardiace, hipotensiune arterială
Miocard alterat cu hiperexcitabilitate	favorizarea aritmiilor ectopice	digitalice, simpatomimetice, cafeină	aritmii ectopice
Coronaropatie, cu echilibru precar între aportul și consumul de oxigen la nivelul miocardului	favorizarea ischemiei miocardice	simpatomimetice, cafeină	dureri anginoase, declanșarea infarctului acut de miocard
Dezechilibre electrolitice, hipokaliemie	favorizarea aritmiilor ectopice	digitalice	aritmii ectopice
Stări de retenție hidrosalină	favorizarea retenției hidrosaline	cortizoni, carbenoxolonă, fenilbutazonă	edeme, agravarea insuficienței cardiace și hipertensiunii arteriale

corecte. Beta-blocantele cu activitate simpatomimetică intrinsecă, mai puțin deprimante pentru inimă — oxprenolol (trasicor), pindolol (visken) — sînt reputate ca mai puțin riscante pentru inima deficitară, dar superioritatea lor clinică față de propranolol, în această privință, este discutabilă.

Chinidina, procainamida și în măsură mai mică lidocaina și fenitoina, pot provoca hipotensiune prin deprimarea contractilității inimii și prin vasodilatație. Deprimarea circulației este periculoasă la bolnavii cu insuficiență cardiacă și la cei în stare de șoc, mai ales dacă antiaritmicele se injectează intravenos în doze mari.

Anestezicele generale, deprimantele centrale pot provoca, în mod neașteptat, prăbușiri bruște ale presiunii arteriale, la bolnavii cu insuficiență cardiacă. Unele anestezice inhalatorii — cloroformul, tricloretilena, ciclopropanul, halotanul — favorizează automatismul ectopic și sensibilizează inima la catecolamine, putînd fi cauză de aritmii ectopice grave. Riscul este crescut prin hipoxemie și în prezența unui miocard alterat, cu excitabilitate mare.

Noradrenalina și alte simpatomimetice vasopresoare sînt ineficace în stările de șoc însoțite de acidoză marcată. Reactivitatea vasculară poate fi refăcută prin corectarea acidozei.

Preparatele cortizonice, mai ales cortizonul și hidrocortizonul, care favorizează retenția hidrosalină prin acțiune de tip mineralcorticoid, ca și carbenoxolana (medicament antiulceros), care are de asemenea proprietăți mineralcorticoide, pot precipita insuficiența cardiacă sau edemul pulmonar la bolnavii cu funcția cardiacă la limită și agravează hipertensiunea arterială. Retenția hidrosalină este favorizată și de fenilbutazonă, cu aceleași riscuri posibile. Asemenea medicamente sînt contraindicate la cardiaci și hipertensivi; atunci cînd sînt folosite este obligatoriu tratamentul corect al afecțiunii circulatorii și o dietă hiposodată strictă.

În cazul *bolii hipertensive* principalele particularități farmacologice sînt determinate de *asocierile medicamentoase.*

Sînt cunoscute beneficiile asocierii raționale a diferite tipuri de antihipertensive. Un exemplu de primă importanță privește asociația dihidralazină (hipopresol) — propranolol — diuretic. Dihidralazina provoacă vasodilatație, acționînd direct asupra musculaturii netede a vaselor și scade consecutiv presiunea arterială. Scăderea tensională provoacă tahicardie reflexă prin stimulare simpatică, hipersecreție de renină și retenție hidrosalină reactive. Asocierea propranololului crește efectul hipotensor, împiedică tahicardia și scade activitatea reninei, iar asocierea diureticului determină un plus de scădere tensională și favorizează eliminarea sării și a apei. În acest sens efectul dorit, de micșorare a presiunii arteriale, se sumează, iar reacțiile nedorite, care tind să crească presiunea arterială, sînt antagonizate.

Un alt exemplu de asociație medicamentoasă, dar cu consecințe nedorite, este cea guanetidină-antidepresive triciclice (de felul imipraminei sau amitriptilinei), asociație nu rareori întîlnită, mai ales că unele antihipertensive pot favoriza apariția de stări depresive. Imipramina inhibă marcat efectul antihipertensiv al guanetidinei. Explicația acestui antagonism constă în acțiunea imipraminei de a împiedica captarea guanetidinei în terminațiile noradrenergice, respectiv ajungerea simpatoplegicului la locul de acțiune. Guanetidina este antagonizată și de amfetamină, care inhibă mecanismul transportor prin membrană către citoplasma terminației neuronale simpatice. Efectul hipertensiv al noradrenalinei și a altor simpatomimetice, care acționează direct pe receptorii adrenergici, este potențat de guanetidină, ca urmare a sensibilizării musculaturii vaselor prin denervarea chimică realizată de simpatoplegic. Folosirea acestor vasoconstrictoare pentru combaterea hipotensiunii excesive, produse prin supradozarea guanetidinei, impune multă prudență.

5.2. PARTICULARITĂȚILE FARMACOLOGICE ÎN INSUFICIENȚA RENALĂ

Insuficiența renală se caracterizează prin fenomene fiziopatologice complexe, care pot influența atît cinetica medicamentelor în organism, cît și reacția țesuturilor la acestea.

Secreția gastrică și motilitatea intestinală pot fi modificate în insuficiența renală avansată, dar absorbția digestivă a medicamentelor nu este în general interferată semnificativ din punct de vedere clinic. O excepție este cloxacilina, penicilină semisintetică a cărei absorbție este micșorată.

TABELUL XXVI

MODIFICĂRI FUNCȚIONALE ÎN INSUFICIENȚA RENALĂ, CARE POT INFLUENȚA CINETICA MEDICAMENTELOR

Modificarea funcțională	Consecințe farmacocinetice	Exemple de medicamente	Repercusiuni clinice
Modificarea motilității și secrețiilor digestive	diminuarea absorbției digestive	cloxacilină	scăderea eficacității
Scăderea capacității de legare a proteinelor plasmatice	creșterea concentrației formei libere	barbiturice, fenitoină	creșterea eficacității și a toxicității
Diminuarea eliminării renale	acumulare, creșterea concentrației sanguine	antibiotice aminoglicozidice, sulfamide, digoxină, procainamidă, propranolol	risc crescut de reacții toxice
Diminuarea metabolizării	acumulare, creșterea concentrației sanguine	PAS, izoniazidă, sulfafenazol, procaină, hormoni paratiroidieni	risc crescut de reacții toxice

În insuficiența renală *capacitatea de legare a albuminei plasmatice* este *scăzută*. Intervin, probabil, atît modificări structurale ale macromoleculelor proteice, cît și ocuparea sediilor de legare ale acestora de către excesul de metaboliți (mai ales acizi grași), în competiție cu moleculele de medicamente.

Barbituricele, de exemplu, administrate la bolnavi cu insuficiență renală, se leagă mai puțin de proteine, creșterea proporției formei libere fiind, în parte, responsabilă de mărirea efectului farmacologic. Mai intervin, probabil, permeabilitatea crescută a barierei hematoencefalice, care ușurează accesul către sistemul nervos central, scăderea masei adipoase, care diminuează redistribuirea de la creier către țesutul grăsos (importantă mai ales pentru tiopental), reducerea metabolizării barbituricelor, care crește cantitatea de substanță activă, și acidoza, care mărind proporția formei neionizate, liposolubile, a acestor medicamente slab acide, favorizează pătrunderea lor în neuroni, deci la locul de acțiune. Toate acestea cresc riscul reacțiilor toxice, mărind intensitatea de acțiune și favorizînd acumularea. Barbituricele hipnotice și mai ales cele anestezice generale trebuie folosite, în aceste condiții, în doze mici și cu multă prudență.

În cazul fenitoinei (o hidantoină antiepileptică) se produce de asemenea o creștere a concentrației formei libere în sînge, datorită fixării deficitare de proteinele plasmatice. În schimb, concentrația totală (formă liberă+formă legată) scade, deoarece forma liberă în echilibru cu cea legată este difuzibilă, deci disponibilă pentru metabolizare. Prin metabolizare se formează un metabolit hidroxilat, care poate contribui la deplasarea fenitoinei, prin competiție, de pe albumina plasmatică, respectiv

la creşterea proporţiei formei libere. Aşa se explică de ce fenitoina este activă la concentraţii plasmatice totale mai mici decît cele obişnuite, atunci cînd se administrează bolnavilor cu insuficienţă renală.

Principala interferenţă de ordin farmacocinetic în insuficienţa renală rezultă din *diminuarea eliminării renale a medicamentelor* şi metaboliţilor acestora, ca urmare a micşorării procesului de filtrare glomerulară. Fenomenul este important clinic pentru substanţele care sînt epurate în proporţie mare prin eliminare renală (filtrare glomerulară) şi pentru cele cu indice terapeutic mic, făcînd necesară adaptarea dozei şi a frecvenţei de administrare. În schimb, insuficienţa renală nu are consecinţe semnificative în cazul medicamentelor epurate predominant prin metabolizare hepatică sau a celor pentru care, în lipsa eliminării renale, intervin mecanisme de epurare compensatorii — eliminarea pe alte căi, metabolizarea. De asemenea, atunci cînd indicele terapeutic este mare, acumularea — favorizată de insuficienţa eliminării — nu are consecinţe toxice.

Antibioticele aminoglicozidice — kanamicina, gentamicina, streptomicina — se elimină neschimbate, predominant prin filtrare glomerulară şi au un indice terapeutic mic (sînt ototoxice, nefrotoxice şi pot bloca transmisia neuromusculară). Timpul de înjumătăţire al acestor antibiotice creşte de la 2—3 ore la 30—60 de ore pentru bolnavul anuric, iar concentraţiile sanguine se ridică la valori toxice (peste 30 mcg/ml pentru kanamicină şi peste 12 mcg/ml pentru gentamicină). Riscul mare de acumulare în insuficienţa renală impune modificarea modului de administrare, pe măsura scăderii *clearance*-ului creatininei. Astfel, în cazul gentamicinei, doza obişnuită de 60—80 mg (1 mg/kg), se administrează la intervale de 8 ore pentru un *clearance* al creatininei mai mare de 70 ml/minut, crescînd progresiv intervalul pînă la 48 de ore (sau mai mult) pentru un *clearance* mai mic de 10 ml/minut. Pentru streptomicină doza obişnuită, de 1 g la 24 ore, se scade la 500 mg la 24—48 ore pentru un *clearance* între 70 şi 10 ml/minut şi la 500 mg la 72—95 ore pentru un *clearance* mai mic de 10 ml.

Penicilinele se elimină mai ales renal, dar indicele terapeutic mare face, de multe ori, să nu fie necesară reducerea dozelor. În cazul penicilinei G, dozele foarte mari — peste 20 000 000 u. — pot provoca, la uremici, fenomene de encefalopatie şi anemie hemolitică. Reacţiile toxice se datoresc pe de o parte acumulării, pe de alta terenului uremic, care determină creşterea permeabilităţii barierei hematoencefalice şi o stare de hiperexcitabilitate cerebrală. Cînd se folosesc săruri de potasiu ale antibioticului (10 000 000 u. cuprind 17,5 mEq potasiu), acumularea cationului poate produce tulburările obişnuite hiperkaliemiei, după cum dozele foarte mari de penicilină G sodică pot fi cauză de hipernatriemie. Pentru penicilinele semisintetice nu este obişnuit necesară reducerea dozelor. S-au semnalat fenomene toxice — acidoză, hipernatriemie, convulsii, hemoragii, granulocitopenie — la dozele mari de carbenicilină sodică, administrate bolnavilor uremici.

Sulfamidele antimicrobiene tind să se acumuleze în insuficienţa renală. Datorită întîrzierii eliminării urinare creşte concentraţia formei libere şi conjugate (prin metabolizare) în plasmă şi scade concentraţia activă în urină, chiar în condiţiile unor niveluri sanguine potenţial toxice. Alte modificări farmacocinetice sînt determinate de diminuarea fixării

de proteinele plasmatice, alterarea proceselor de biotransformare și schimbarea parametrilor de distribuție (acidoza crește proporția formei neionizate, ușurînd trecerea prin membrane). Pentru cotrimoxazol excreția ambelor componente — sulfametoxazol și trimetoprim — este redusă, dar raportul dintre ele în urină rămîne același. Un *clearance* al creatininei sub 15 ml/minut impune creșterea intervalului între doze — de la 2 comprimate la 12 ore la 2 comprimate la 24 de ore.

Digoxina este o glicozidă tonicardiacă care se elimină renal, nemodificată, în proporție de circa 2/3 și care are un indice terapeutic mic. În insuficiența renală gravă timpul de înjumătățire plasmatic crește de la 30—40 de ore la 80—110 ore, iar riscul reacțiilor toxice este considerabil mărit. Aceasta impune micșorarea dozelor: la un *clearance* al creatininei mai mic de 5 ml/minut sînt suficiente 0,25 mg de 3 ori/săptămînă.

Procainamida se elimină prin rinichi neschimbată, în proporție de circa 50—70%, ceea ce explică tendința la acumulare în insuficiența renală. De asemenea tinde să se acumuleze un metabolit activ și toxic — N-acetilprocainamida. Antiaritmicul trebuie folosit cu prudență și în doze mici la uremici.

Propranololul este în mare parte metabolizat în ficat, dar în insuficiența renală tind să se acumuleze metaboliți toxici. Datorită deprimării inimii și scăderii debitului cardiac, beta-blocantul scade fluxul sanguin renal. Utilizarea, în insuficiența renală severă, trebuie evitată.

În vederea unei dozări corecte a medicamentelor în insuficiența renală s-au realizat nomograme, care dau indicații asupra dozelor, în funcție de *clearance*-ul creatininei sau de nivelul sanguin al creatininei. Valoarea acestor nomograme este limitată, deoarece ele nu țin seama de alți parametri ai eliminării renale — secreția activă, reabsorbția tubulară pasivă —, nici de posibilitatea epurării compensatorii prin alte mecanisme. Există de asemenea tabele de posologie, în funcție de *clearance*-ul creatininei, pentru medicamentele care se elimină în proporție mare, neschimbate, prin rinichi și au un indice terapeutic mic; în aceste tabele sînt arătate și consecințele dializei.

Unele *procese de metabolizare* a medicamentelor sînt modificate la bolnavii cu insuficiență renală. Astfel, acetilarea PAS-ului, izoniazidei, sulfafurazolului este inhibată (la acetilatorii lenți), ca și hidroliza esterazică a procainei, cu prelungirea consecutivă a efectului și risc de acumulare — este necesară prudență în dozare. De asemenea este inhibată degradarea metabolică a hormonului paratiroidian în țesutul renal, ceea ce duce la creșterea concentrației sanguine a acestui hormon. În cazul vitaminei D apare o insuficiență a hidroxilării sale în ficat, proces care în mod normal dă naștere unei forme mai active biologic; ca urmare, bolnavii uremici sînt relativ rezistenți la vitamină. Este probabilă și intervenția unor metaboliți toxici, care acumulați afectează metabolismul osos.

Alte particularități farmacologice în insuficiența renală sau în alte afecțiuni ale rinichiului sînt determinate de *modificări ale reactivității tisulare*. S-a descris o diminuare a răspunsului cardiac la atropină. Injectarea intravenoasă a 4 doze de cîte 0,24 mg, la intervale de 3 minute, realizează o curbă doză-răspuns aplatizată la uremici, față de martori. Fenomenul s-ar datora alterării funcțiilor și scăderii sensibilității nodului

TABELUL XXVII

MEDICAMENTE CARE NECESITĂ MICŞORAREA DOZELOR SAU SÎNT CONTRAINDICATE ÎN INSUFICIENŢA RENALĂ

Medicamentul	*Clearance* creatinină (ml/min)			
	normal	80—50	50—10	< 10
	intervale între doze (ore)			
Antibiotice şi chimioterapice antibacteriene				
Acid nalidixic	6	6	c.i.	c.i.
Amoxicilină	8	8	8—12	12—16
Capreomicină	12	24	24—72	72—96
Carbenicilină	4	4	16—12	12—16
Cefalexină	6	6	6—12	18—24
Cefaloridină	6	6	c.i.	c.i.
Cefalotină	6	6	8	8—12
Cefazolină	6	6—12	12—24	48—72
Cicloserină	12	24	c.i.	c.i.
Clortetraciclină	6	c.i.	c.i.	c.i.
Colistimetat	12	24	36—60	60—96
Demetilclortetraciclină	12	c.i.	c.i.	c.i.
Etambutol	24	24	24—36	48
Gentamicină	8	8—12	12—36	48—72
Izoniazidă	8	8	8	8—12 (inactivatori lenţi)
Kanamicină	8	24	24—72	72—96
Metaciclină	12	c.i.	c.i.	c.i.
Meticiclină	4	4	4	8—12
Nitrofurantoină	8	8	c.i.	c.i.
Oxacilină	6	6	6	6—12
Oxitetraciclină	6	c.i.	c.i.	c.i.
PAS	8	8	c.i.	c.i.
Polimixină B	12	24	36—60	c.i.
Rolitetraciclină	12	c.i.	c.i.	c.i.
Streptomicină	12	24	24—72	72—96
Sulfafurazol	6	6	8—12	12—24
Sulfametoxazol	12	12	24	c.i.
Tetraciclină	6	c.i.	c.i.	c.i.
Tobramicină	8	8—12	12—36	48—72
Trimetoprim	12	12	24	c.i.
Vancomicină	6	24—72	72—240	240
Alte medicamente				
Acetazolamidă	6	6	12	c.i.
Acetohexamidă	12	12—24	c.i.	c.i.
Acid acetilsalicilic	4	4	c.i.	c.i.
Alopurinol	8	8	12	12—24
Amilorid	12—24	24	24	c.i.
Azatioprină	24	24	24—36	24—48
Ciclofosfamidă	12	12	12—18	c.i.
Clofibrat	6	6—12	12—18	24
Clorotiazidă	12	12	12	c.i.
Clorpromazină	8	8	8—12	12—16
Clorpropamidă	24	c.i.	c.i.	c.i.
Digoxină	24	24—36	36—48	48—72
Diuretice mercuriale	24	24	c.i.	c.i.
Fenformină	8	8	8	c.i.

Tabelul XXVII (continuare)

Medicamentul	Clearance creatinină (ml/min)			
	normal	80—50	50—10	10
	intervale între doze (ore)			
Fenilbutazonă	8	8	c.i.	c.i.
Fenobarbital	8	8	8—12	12—24
Flucitozină	6	12	12—24	c.i.
Guanetidină	24	24	24—36	36—48
Hidroclorotiazidă	12	12	12	c.i.
Lanatozidă C	24	24—36	36—48	48—72
Mecamilamină	8	8—12	c.i.	c.i.
Meprobamat	6	6	9—12	12—18
Mercaptopurină	24	24	24—36	24—48
Metadona	6—8	8—12	12—16	16—24
Metformin	8—12	12	c.i.	c.i.
Metildopa	6	6	9—12	12—24
Metotrexat	24	24—36	36	48
Penicilamină	6	6	9—12	12—24
Pentoliniu	8	8—12	c.i.	c.i.
Primidonă	12	12	12—18	18—24
Procainamidă	3	3	4,5—6	c.i.
Probenecid	12	12	c.i.	c.i.
Prometazină	12	12	12—18	18—24
Propiltiouracil	8	8	12—16	16—24
Propranolol	6—12	6—12	12	c.i.
Spironolactonă	6	6	6	c.i.
Strofantină	12—24	24	24—36	36—48
Sulfinpirazonă	6—8	8	c.i.	c.i.
Tolbutamidă	8	8—12	8—12	c.i.
Triamteren	12	12	12	c.i.
Trimetadionă	8	8	8—12	12—18

sinuzal la parasimpatolitice. Vasopresina este mai puţin eficace la bolnavii cu insuficienţă renală cronică, urina menţinîndu-se hipotonă după administrarea hormonului antidiuretic. În cazul insulinei s-a dovedit o diminuare a proceselor biochimice de inactivare, dar tendinţa de creştere a insulinemiei este compensată, chiar depăşită, de scăderea reactivităţii tisulare la hormon, ceea ce explică apariţia hiperglicemiei la unii bolnavi cu insuficienţă renală cronică. Invers, pentru steroizii androgeni a fost semnalată o creştere a răspunsului eritropoietic la uremici.

Modificările reacţiei unor organe pot fi provocate indirect, prin *tulburările electrolitice* care caracterizează insuficienţa renală. De exemplu, acestea pot influenţa atît eficacitatea cît şi toxicitatea digitalicelor. Riscul crescut de hiperkaliemie impune evitarea spironolactonei, triamterenului şi amiloridului; s-au semnalat accidente grave cînd se administrează aceste diuretice antialdosteronice la bolnavii cu insuficienţă renală, mai ales cînd intervine şi un aport crescut de săruri de potasiu. Suxametoniul, curarizant depolarizant, poate provoca o hiperkaliemie periculoasă; fenomenul este favorizat şi de prelungirea efectului prin întîrzierea inactivării metabolice a curarizantului, datorită inhibării pseudocolinesterazei.

TABELUL XXVIII

MODIFICĂRI FIZIOPATOLOGICE ÎN INSUFICIENȚA RENALĂ, CARE POT INFLUENȚA PROPRIETĂȚILE FARMACODINAMICE ȘI TOXICOLOGICE ALE MEDICAMENTELOR

Modificarea fiziopatologică	Consecințe farmacologice și toxicologice	Exemple de medicamente	Repercusiuni clinice
Scăderea reactivității tisulare	diminuarea activității farmacodinamice	atropină, vasopresină, insulină	scăderea eficacității
Creșterea reactivității tisulare	creșterea activității farmacodinamice	androgeni	răspuns eritropoietic crescut
Tulburări electrolitice	modificarea reactivității farmacodinamice	digitalice	modificarea eficacității; risc reacții toxice crescut
	tendință la retenție de K+	spironolactonă, triamteren, suxametoniu	risc de accidente prin hipokaliemie
Leziuni renale	creșterea toxicității renale	antibiotice aminoglicozidice, diuretice mercuriale	accidente nefrotoxice
Modificări tisulare extrarenale care favorizează reacții toxice	creșterea toxicității	antibiotice aminoglicozidice, acid etacrinic	accidente ototoxice
		anticoagulante, antidiabetice orale	accidente hemoragice hipoglicemie, acidoză lactică

O situație particulară este cea a *medicamentelor toxice pentru rinichi*, care trebuie indicate cu multă prudență sau evitate, după caz, la renali. Printre acestea sînt antibioticele aminoglicozidice (nefrotoxice), diureticele mercuriale (pot provoca necroză tubulară acută), fenilbutazona (poate fi cauză de necroză corticală), metoxifluranul (poate provoca insuficiență renală acută, mai ales cînd se asociază cu cefaloridina sau tetraciclina). Diureticele tiazidice și alte diuretice, administrate în doze mari, agravează insuficiența renală, favorizînd hemoconcentrația și micșorînd filtrarea glomerulară; la aceasta se adaugă tendința la acumulare prin insuficiența eliminării renale. Tetraciclinele, cortizonii pot fi dezavantajoase datorită acțiunii lor de creștere a catabolismului proteic.

Insuficiența renală crește și *riscul toxicității sistemice pentru alte organe.* Astfel, accidentele ototoxice la antibioticele aminoglicozidice și la acidul etacrinic sînt mai frecvente la uremici, fenotiazinele neuroleptice provoacă uneori pigmentații cutanate, chiar la dozele obișnuite, efectul sedativ al opiaceelor este potențat, există un risc crescut de hipoglicemie și acidoză lactică la sulfamidele antidiabetice și la biguanidele antidiabetice, anticoagulantele pot fi cauză de accidente hemoragice, chiar la dozele mici, fenomenele de iritație gastrică și hemoragiile la acidul acetilsalicilic sînt mai frecvente în insuficiența renală.

5.3. PARTICULARITĂȚILE FARMACOLOGICE ÎN AFECȚIUNI ALE TRACTULUI DIGESTIV

Afecțiunile tractului digestiv pot influența cinetica medicamentelor în primul rînd prin *modificarea procesului de absorbție.* În acest sens pot interveni: viteza golirii stomacului, pH-ul conținutului gastric, viteza tranzitului intestinal, suprafața de absorbție din intestin, capacitatea metabolică a peretelui stomacului și intestinului, ca și aceea a florei intestinale, interacțiunile medicamentoase. Interferarea absorbției duce la modificarea concentrației sanguine de substanță activă și a evoluției acestei concentrații în timp, cu consecințe posibile la nivel farmacodinamic și toxicologic. Implicațiile clinice sînt însă, deseori, minore și greu previzibile, fiind funcție de proprietățile fizico-chimice ale moleculelor de medicament, de afecțiunea digestivă și starea bolnavului, de tratamentul aplicat. *Tranzitul intestinal accelerat* în *enteritele acute* diminuează absorbția. Fenomenul poate fi semnificativ clinic pentru medicamentele puțin liposolubile — butilscopolamină, propantelină, neostigmină etc. — care și în mod normal se absorb limitat și inegal. De asemenea, *formele enterosolubile,* de exemplu unele preparate de acid acetilsalicilic, ca și *preparatele retard* — bergofen retard, feniramin R, nitroglicerină R — nu au timpul necesar cedării substanței active la nivelul intestinului. Digoxina, care în comprimate are o biodisponibilitate limitată și inegală, se absoarbe mai puțin în condițiile unui tranzit gastrointestinal mai rapid.

Sindroamele obstructive la nivelul tractului digestiv sînt o altă cauză de modificare a absorbției medicamentelor. În general, în caz de obstrucție, mai ales obstrucție intestinală, administrarea pe cale orală trebuie evitată, din cauza riscului acumulării de cantități excesive de substanță activă, care — absorbită — poate genera fenomene toxice. În caz de stenoză pilorică, cancer antral și piloric, curba concentrației plasmatice în funcție de timp poate fi modificată pentru medicamentele administrate oral, efectul terapeutic fiind consecutiv întîrziat.

Un caz particular este cel al *substanțelor medicamentoase metabolizate în tubul digestiv.* Levodopa este metabolizată de către flora intestinală și în peretele stomacului și intestinului, sub influența dopa-decarboxilazei. Întîrzierea golirii stomacului și a tranzitului intestinal îi micșorează absorbția, crescînd proporția formei inactivate metabolic în tubul digestiv. Nivelul sanguin al clorpromazinei poate fi de asemenea scăzut cînd tranzitul este încetinit, deoarece neurolepticul este metabolizat și inactivat, în parte, în peretele intestinal. Sulfasalazina (salazosulfapiri-

dină), ajunsă în colon, este desfăcută sub influența florei microbiene locale în acid aminosalicilic și sulfapiridină, componente active biologic. Aceasta explică de ce sulfamida, eficace obișnuit în boala Crohn, devine ineficace în această afecțiune, cînd s-a făcut rezecție de colon. Pivampicilina eliberează ampicilină activă prin hidroliză, sub influența unor esteraze din mucoasa intestinală. În boala celiacă, unde aceste enzime sînt deficitare, antibioticul își pierde, în mare parte, eficacitatea.

Sindroamele de malabsorbție intestinală — enteropatia glutenică (boala celiacă), steatoreea din cadrul afecțiunilor pancreatice cronice și de alte cauze — se însoțesc și de tulburări ale absorbției unor medicamente. Fenomenul este însă capricios, fiind funcție de variabile multiple (medicament, stare clinică, tratament și dietă).

În *enteropatia glutenică* pot fi prezente anomalii care influențează absorbția: golirea accelerată a stomacului, permeabilitate crescută a peretelui intestinal, deficit al unor enzime din mucoasa intestinală. A fost semnalată o absorbție crescută pentru cefalexină, cotrimoxazol, propranolol; în cazul cotrimoxazolului sînt comunicate reacții toxice asupra eritropoiezei, din cauza excesului de trimetoprim (care are proprietăți antifolice). Digoxina și tiroxina se absorb mai puțin decît obișnuit în boala celiacă. Disponibilitatea pivampicilinei este de asemenea scăzută.

În *steatoree* absorbția calciului, fierului și unor vitamine (acid folic, cianocobalamină, vitamină D, vitamină K) este deficitară. De asemenea digoxina se absoarbe în proporție scăzută.

Enterita segmentară sau boala Crohn prezintă anomalii care pot influența absorbția medicamentelor: tranzit încetinit, suprafață de absorbție redusă, mucoasă îngroșată, floră intestinală alterată (cu predominanța anaerobilor). În această boală absorbția lincomicinei și a cotrimoxazolului este întîrziată, concentrația sanguină maximă fiind realizată la 4 ore de la administrare (în comparație cu 2 ore pentru martor). Dintre cele 2 componente ale cotrimoxazolului, sulfametoxazolul se absoarbe în proporție mai mare decît trimetoprimul, ceea ce duce la modificarea proporției optimale pentru activitatea antibacteriană. Absorbția propanololului este crescută la bolnavii cu enterită segmentară.

În *diverticuloza intestinului subțire,* datorită tranzitului rapid, ampicilina, sulfafurazolul, aspirina se absorb în măsură mai mică. Diminuarea absorbției în cazul asociațiilor estro-progestative explică ineficacitatea ocazională a acestora la femeile cu diverticuloză. Administrarea repetată de peniciline sau cefalosporine poate antrena producerea de beta-lactamază de către flora intestinală alterată, care inactivează antibioticele.

În anumite afecțiuni ale tractului digestiv, unele *medicamente* pot reprezenta *factori agravanți,* datorită proprietăților farmacodinamice sau toxice.

Acțiunea iritantă a acidului acetilsalicilic este dăunătoare în *ulcerul gastroduodenal;* în plus interferarea hemostazei, prin acțiunea antiagregantă plachetară a medicamentului, poate favoriza hemoragia digestivă. Indometacina, și mai ales fenilbutazona, au proprietăți ulcerigene, putînd activa boala ulceroasă sau genera complicații, cînd ulcerul este în evoluție (hemoragii, perforații). Folosirea medicației cortizonice este de asemenea foarte riscantă, cunoscută fiind acțiunea ulcerigenă a hormonilor glucocorticoizi. Cu atît mai mult este recomandabilă evitarea asocierii

cortizonilor cu antiinflamatoriile nesteroidiene agresive pentru mucoasa gastrică.

Constipația poate fi accentuată prin parasimpatolitice, ca și prin analgezicele intense de tip morfinic și prin codeină, care încetinesc tranzitul și favorizează spasmul regiunilor sfincteriene. La bătrînii cu deficit marcat al motilității intestinale, anticolinergicele atropinice pot chiar precipita ileusul paralitic.

Obstrucția la diferite niveluri ale tractului digestiv, prin spasm, leziuni cicatriceale, cancer etc. ridică de asemenea unele probleme de ordin farmacodinamic și toxicologic, privind folosirea medicamentelor. Parasimpatoliticele, de felul atropinei, butilscopolaminei, propantelinei sînt contraindicate în caz de reflux esofagian, ca și în prezența spasmului sau stenozei pilorice, deoarece favorizează staza sucului gastric acid deasupra obstacolului, cu lezarea consecutivă a mucoasei. Aspirina, clorura de potasiu sub formă de comprimate și orice alte medicamente iritante trebuie evitate în sindroamele obstructive, din cauza riscului mare de ulcerații locale, provocate de acumularea substanței iritante în cantitate mare. *Formele farmaceutice retard* trebuie de asemenea evitate, deoarece există posibilitatea apariției de fenomene toxice locale sau sistemice, prin eliberarea de cantități mari de substanță activă; în plus obstrucția poate fi accentuată prin îngrămădirea matricei insolubile, folosită pentru retardare, deasupra obstacolului.

În *colita ulceroasă* sînt contraindicate medicamentele iritante, atît în administrare pe cale orală, cît și rectală. Anticoagulantele pot agrava sîngerarea. Antibioticele cu spectru larg, folosite abuziv, accentuează de multe ori diareea și agravează simptomatologia bolii.

5.4. PARTICULARITĂȚILE FARMACOLOGICE ÎN AFECȚIUNILE HEPATOBILIARE

Bolile ficatului pot afecta cinetica și, indirect, acțiunile medicamentelor, printr-o serie de factori care favorizează acumularea acestora în organism:

— *scăderea fluxului sanguin hepatic*, care micșorează epurarea substanțelor cu un *clearance* hepatic mare;

— *deficitul funcțiilor parenchimatoase*, care diminuează capacitatea ficatului de a epura, prin metabolizare, unele medicamente;

— *colestaza* sau *obstrucția biliară*, care împiedică eliminarea pe cale biliară.

Hipoalbuminemia, prezentă uneori în insuficiența hepatică avansată, scade disponibilitatea proteinelor plasmatice de a lega medicamentele. *Excesul de bilirubină* din sînge poate, de asemenea, micșora capacitatea de legare a proteinelor, moleculele de pigment blocînd competitiv sediile de fixare a medicamentelor. Consecutiv crește proporția formei libere în sînge, activă biologic și disponibilă pentru procesele de epurare.

Majoritatea hepaticilor sînt mari consumatori de medicamente, iar parte din cirotici își datoresc boala consumului cronic de alcool. Atît medicamentele, cît și alcoolul, pot induce o *sinteză crescută de enzime*

microzomiale hepatice, metabolizante pentru medicamente, favorizînd epurarea lor de către ficat.

Semnificația clinică a intervenției unuia sau altuia dintre acești factori este greu de prevăzut, cu atît mai mult cu cît starea ficatului nu poate fi riguros apreciată prin probele biologice disponibile actualmente, iar evoluția bolilor hepatice este adesea capricioasă. De aceea nu a fost posibilă stabilirea unor principii generale de dozare a medicamentelor în bolile hepatice. În orice caz este necesară prudență la bolnavii cu afecțiuni hepatice grave, pentru medicamente cu indice terapeutic mic, epurate în proporție mare de către ficat.

Diminuarea circulației hepatice și micșorarea capacității metabolice a organului, *la cirotici,* duce la scăderea *clearance*-ului hepatic, la prelungirea timpului de înjumătățire plasmatic și la creșterea concentrației sanguine, cu tendință la acumulare, pentru o serie de medicamente: lidocaină, propranolol, morfină, petidină, pentazocină, propoxifen, nortriptilină, izoprenalină, nitrați organici, aldosteron, care au — în mod normal — un *clearance* hepatic mare și barbiturice, diazepam, meprobamat, fenilbutazonă, paracetamol, antipirină, fenitoină, teofilină, izoniazidă, rifampicină, cloramfenicol, carbenicilină, care sînt metabolizate în mare parte în ficat. La modificarea cineticii medicamentelor mai pot contribui malabsorbția (prin stază și edem al mucoasei intestinale), volumul de distribuție crescut, filtrarea glomerulară scăzută (prin tulburări hemodinamice), care complică uneori tabloul fiziopatologic al insuficienței hepatice la cirotici.

Pentru lidocaină, de exemplu, la cirotici *clearance*-ul hepatic este scăzut de la valoarea normală de 600 ml/minut la 360 ml/minut și epurarea hepatică este mult diminuată, ceea ce crește riscul toxicității neurologice, impunînd reducerea dozelor la jumătate. În schimb, în hepatita acută virală, epurarea lidocainei nu este modificată deoarece, în acest caz, fluxul sanguin hepatic nu este scăzut.

Pentru diazepam, care este epurat în majoritate prin metabolizare hepatică, timpul de înjumătățire este dublat atît în ciroză cît și în hepatita acută. Semnificația clinică este minoră, deoarece indicele terapeutic al acestui medicament este mare. Dealtfel, variațiile individuale în metabolizarea diazepamului sînt mai mari decît cele prezente la hepatici.

Dintre glicozidele tonicardiace, metildigoxina realizează concentrații sanguine crescute la hepatici, fenomen semnificativ clinic, care impune micșorarea dozelor. Cinetica digitoxinei este mai puțin influențată, deși și acest tonicardiac este metabolizat în proporție mare în ficat.

Cloramfenicolul este detoxificat și eliminat prin conjugare la nivelul ficatului. Metabolizarea deficitară în insuficiența hepatică crește toxicitatea hematologică a antibioticului. La nou-născut, mai ales la imatur, doze obișnuite pot provoca un sindrom toxic grav — „sindromul cenușiu" — datorit deficitului de conjugare hepatică.

Fenitoina este incomplet metabolizată la hepatici. În plus hipoalbuminemia și hiperbilirubinemia îi scad fixarea de proteinele plasmatice. Consecutiv concentrația sanguină crește și, pentru dozele mari, toxicitatea neurologică este mărită.

Tiopentalul este incomplet metabolizat și se fixează în proporție mică de proteinele plasmatice. Efectul său anestezic este mult prelungit.

TABELUL XXIX

CÎTEVA MEDICAMENTE CARE POT PROVOCA REACȚII TOXICE LA HEPATICI ȘI MECANISMUL ACESTORA

Medicamentul	Reacții toxice	Mecanismul
Morfină, petidină, barbiturice	declanșarea comei hepatice la ciroticii decompensați	deprimare respiratorie, metabolism cerebral alterat, epurare hepatică deficitară
Fenitoină	neurotoxicitate	epurare hepatică deficitară, hipoalbuminemie cu creșterea concentrației formei libere
Lidocaină	neurotoxicitate	*clearance* și metabolizare hepatică scăzute
Anticoagulante cumarinice	accidente hemoragice în caz de obstrucție biliară și la cirotici	deficit de absorbție a vitaminei K, deficit în sinteza hepatică a factorilor coagulării
Diuretice kaliuretice (abuziv)	precipitarea comei hepatice la cirotici	accentuarea dezechilibrului electrolitic, hipokaliemie
Suxametoniu	apnee toxică (la doze mici)	inactivare redusă datorită deficitului de pseudocolinesterază
Sulfamide antidiabetice, guanide antidiabetice	reacții hipoglicemice, acidoză lactică	fond metabolic alterat
Rifampicină	hepatotoxicitate	favorizarea hepatotoxicității datorită bolii hepatice, acumulare datorită împiedicării eliminării în caz de obstrucție biliară

Prednisolonul tinde să realizeze niveluri sanguine active mai mici în insuficiența hepatică, deoarece este mai puțin hidroxilat, cu formare de prednison, formă eficace biologic. Totuși eficacitatea acestui glucocorticoid nu este obișnuit scăzută la hepatici, deoarece hipoalbuminemia — prezentă deseori — face să crească proporția formei libere active.

În afara consecințelor locale, bolile hepatice pot avea repercusiuni asupra metabolizării medicamentelor în afara ficatului. Un exemplu este suxametoniul, care datorită scăderii activității pseudocolinesterazei plasmatice este mai lent inactivat la bolnavii cirotici, durata și intensitatea efectului curarizant putînd fi crescute în mod periculos.

Icterul colestatic și *obstrucția biliară* pun probleme de dozare pentru unele medicamente care se elimină prin secreție biliară. Rifampicina, de exemplu, trebuie administrată în doze mai mici, deoarece se acumulează



atunci cînd eliminarea biliară este deficitară. Tetraciclina și ampicilina se elimină atît pe cale biliară cît și prin urină; aceste antibiotice tind să se acumuleze, mai ales cînd este afectată simultan eliminarea biliară și funcția renală. Dealtfel, tetraciclina trebuie evitată la hepato-renali, la care toxicitatea hepatică a antibioticului crește considerabil.

Riscul reacțiilor toxice este crescut pentru unele medicamente la bolnavii hepatici, în legătură cu proprietățile farmacodinamice și toxicologice ale substanțelor respective. Astfel, rifampicina și pirazinamida sînt deosebit de periculoase pentru ficat, atunci cînd se folosesc în tratamentul bolnavilor cu tuberculoză și ciroză. Morfina și alte opiacee, barbituricele și alte hipnotice sînt riscante la bolnavii în precomă sau comă hepatică, deoarece pot provoca o deprimare severă a respirației. Diureticele, utilizate abuziv la ciroticii decompensați, pot precipita coma hepatică, datorită dezechilibrului electrolitic, mai ales hipokaliemiei. Antidiabeticele orale provoacă uneori, la hepatici, tulburări metabolice grave — hipoglicemie marcată pentru sulfamide, acidoză lactică pentru biguanide. Anticoagulantele orale sînt contraindicate în prezența obstrucției biliare și la hepatici, deoarece pot fi cauză de accidente hemoragice — la acțiunea antivitaminică K a cumarinelor anticoagulante se adaugă absorbția deficitară a vitaminei sau sinteza necorespunzătoare a unor factori ai coagulării de către ficat. Asociațiile estroprogestative, ca și steroizii androgeni și anabolizanți, 17 alfa-metil sau etil substituiți, nu trebuie folosiți în condiții de colestază sau antecedente de colestază, aceste preparate hormonale favorizînd ele însele colestaza.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BANK S., SAUNDERS S. J., MARKE I. N., NOVIS B. H., BARBEZAT C. O. — Gastrointestinal and hepatic diseases, în „Drug treatment" (sub red. *Avery S. G.*), Ed. Churchil, Londra, 1978, p. 507—511 și 545—549; BENOVITZ N. L., MEISTER W. — Pharmacodynamie de l'insuffisance cardiaque, *Clin. Pharmacocin.*, 1976, *1*, 389—405, reprodus în *Ars Medici*, 1977, *32*, 12, 1 083—1 092; DETTLI L. — Eliminations kinetics and dosage adjustment of drug in patients with kidney disease, *Progr. Pharmacol.*, 1977, *1*, 4, 1—35; JUSKO W. J. — Adaptation de la posologie des médicaments dans les altérations physiopathologiques, *Ars Medici*, 1978, *33*, 1, 59—67; LÖWENTHAL D. T. — Tissue sensitivity to drugs in disease states, *Med. Clin. N. Amer.*, 1974, *58*, 5, 1 111—1 119; PARSONS R. L. — L'absorbtion médicamenteuse dans les atteintes gastro-intestinales, *Clin. Pharmacocin.*, 1977, *2*, 45—60, reprodus în *Ars Medici*, 1977, *32*, 22, 1 907—1 917; PRESCOTT L. F. — Gastrointestinal absorbtions of drugs, *Med. Clin. N. Amer.*, 1974, *58*, 5, 907—916; SIMPSON F. C. — Hypertensive disease, în „Drug treatment" (sub red. *Avery S. G.*), Ed. Churchill, Londra, 1978, p. 500—503; SOLMAN J. P. — Cardiovascular diseases, în „Drug treatment" (sub red. *Avery S. G.*), Ed. Churchill, Londra, 1978, p. 426—429 și 473—474; WRIGHT N., ROBSON J. S. — Renal diseases, în „Drug treatment" (sub red. *Avery S. G.*), Ed. Churchill, Londra, 1978, p. 594—597 și 612—617.

6. INTERACȚIUNILE MEDICAMENTOASE

În terapeutică este curentă asocierea mai multor medicamente, care se administrează simultan bolnavului, fie separat, fie cuprinse în aceeași formă farmaceutică.

Diferite studii arată că bolnavilor în ambulator li se recomandă de către medic, în medie 2—4 medicamente, la care se adaugă altele luate fără prescripție. Numărul substanțelor prescrise în cursul spitalizării variază cu profilul clinicilor și cu țara. Un studiu făcut în 2 clinici din București — una medicală, cealaltă chirurgicală — arată un consum mediu de 4,6 medicamente pentru un bolnav, dar în unele cazuri particulare numărul este mult mai mare; pentru alte țări cifra medie se urcă pînă la 8,4. Numărul prea mare de medicamente administrate simultan determină, de regulă, o creștere a frecvenței reacțiilor adverse; de asemenea grevează, în mod inutil, costul tratamentului.

Multe preparate farmaceutice asociază mai multe medicamente în proporție fixă. Asemenea produse pot fi avantajoase atunci cînd asociația este rațională. În plus ele ușurează cooperarea bolnavului în respectarea schemei de tratament. Uneori însă asocierile nu realizează beneficii terapeutice, cresc riscul reacțiilor adverse și nu permit ajustarea dozei.

În trecut asocierile nu aveau obișnuit consecințe, majoritatea substanțelor folosite fiind puțin sau deloc active. În medicina modernă, care dispune de un număr mare de medicamente cu potență și intensitate de acțiune înalte, asociațiile au căpătat o calitate nouă. Au fost descrise numeroase interacțiuni, unele cu consecințe pozitive, altele dăunătoare.

Interacțiunile pot apărea înaintea pătrunderii medicamentelor în organism, ca urmare a unor fenomene de ordin fizico-chimic, sau după pătrundere, ca urmare a unor interferențe de ordin farmacocinetic sau farmacodinamic.

6.1. INCOMPATIBILITĂȚILE

Incompatibilitățile, sau interacțiunile *in vitro*, apar *înaintea pătrunderii medicamentelor în organism* și se datoresc unor fenomene de ordin *fizico-chimic* — precipitare, complexare, hidroliză, lichefiere, efervescență, modificarea culorii etc.

În trecut, cînd farmacistul prepara asociații medicamentoase complexe, prescrise magistral, problema incompatibilităților se punea frecvent, acestea putînd determina modificarea proprietăților terapeutice (mergînd pînă la inactivare sau la apariția de produși toxici) sau realizarea unor forme farmaceutice necorespunzătoare. Odată cu dezvoltarea industriei farmaceutice s-a lărgit considerabil sfera preparatelor industriale, incompatibilitățile fiind practic rezolvate înainte ca medicamentele să ajungă în farmacie.

TABELUL XXX

PRINCIPALELE INCOMPATIBILITĂȚI ALE SOLUȚIILOR INJECTABILE
(după Schémas pour l'administration intra-veineuse des medicaments, *Ars Medici*, 1977, *32*, 19, 1 545 — modificat).

Medicamentul	Incompatibilități
Acid etacrinic	nu se amestecă cu alte medicamente**
Aminofilină	ACTH, clorură de calciu, penicilină G**, eritromicină, noradrenalină, izoprenalină, metaraminol; în seringă nu se amestecă cu nici un alt medicament
Ampicilină	nu se amestecă cu alte medicamente
Atropină sulfat	bicarbonat de sodiu, noradrenalină, metaraminol
Bicarbonat de sodiu	săruri de calciu, atropină, adrenalină, izoprenalină, noradrenalină
Calciu clorură, gluconat	bicarbonat de sodiu, tetracicline, cefalotină, prometazină, sulfat de magneziu
Carbenicilină	alte antibiotice, bicarbonat de sodiu, aminofilină, noradrenalină, metaraminol, polivitamine*
Cefalotină	tetracicline, săruri de calciu, aminofilină, heparină, glucocorticoizi
Cefazolină	aminofilină**, polivitamine**, acid ascorbic**, noradrenalină**, metaraminol**, alte antibiotice
Cloramfenicol	tetracicline
Clindamicină	aminofilină
Colistină	alte antibiotice
Corticotrofină	aminofilină, bicarbonat de sodiu, noradrenalină, adrenalină, metaraminol
Ciclofosfamidă	nu se amestecă cu alte medicamente
Diazepam	nu se amestecă cu alte medicamente în seringă, nu se diluează
Diazoxid	nu se amestecă cu alte medicamente
Digoxină	nu se amestecă cu alte medicamente
Dopamină	bicarbonat de sodiu; nu se amestecă cu alte medicamente
Doxiciclină	aminofilină, heparină, hidrocortizon succinat, izoprenalină**, lidocaină**
Fenilefrină	nu se amestecă cu alte medicamente
Fenitoină	nu se amestecă cu alte medicamente
Fier injectabil	acid ascorbic
Fitomenadionă	nu se amestecă cu alte medicamente
Fluorouracil	penicilină G, polivitamine
Furosemid	nu se amestecă cu alte medicamente
Gentamicină	nu se amestecă cu alte medicamente
Heparină	gentamicină, cefalotină, eritromicină, barbiturice, opioide, proclorperazină, promazină
Hidrocortizon succinat	meticilină, nafcilină, insulină**, opioide
Insulină	aminofilină, fenitoină, heparină
Izoprenalină	barbiturice, aminofilină, săruri de calciu, soluție salină normală
Kanamicină	alte antibiotice, barbiturice

Medicamentul	Incompatibilități
Noradrenalină	aminofilină, bicarbonat de sodiu, iodură de sodiu, clorură de sodiu, Ringer lactat
Lidocaină	bicarbonat de sodiu
Lincomicină	alte antibiotice
Magneziu sulfat	aminofilină, iodură de sodiu, bicarbonat de sodiu
Manitol	nu se amestecă cu alte medicamente
Metaraminol	antibiotice, aminofilină, bicarbonat de sodiu, opioide, barbiturice, vitamine B, acid ascorbic, steroizi
Meticilină	alte antibiotice, aminofilină, bicarbonat de sodiu, noradrenalină, adrenalină, metaraminol, vitamine B
Metotrexat	nu se amestecă cu alte medicamente
Metildopa	nu se amestecă cu alte medicamente
Nafcilină	aminofilină, bicarbonat de sodiu, metaraminol, vitamine B, acid ascorbic
Nitroprusiat de sodiu	nu se amestecă cu alte medicamente
Oxacilină	alte antibiotice, aminofilină**, noradrenalină**, adrenalină**, metaraminol**, bicarbonat de sodiu**
Oxitocină	metaraminol**, acid ascorbic**, aminofilină**, bicarbonat de sodiu**
Penicilină G potasică	metaraminol, acid ascorbic, vitamine B, aminofilină, Ringer lactat
Procainamidă	diazepam, fenitoină, clordiazepoxid, opioide, barbiturice
Tetracicline	alte antibiotice
Trimetafan	aminofilină, iodură de sodiu, bicarbonat de sodiu
Vitamine B și C	aminofilină, antibiotice

* notează perfuzia cu volum mic (25—200 ml).
** notează perfuzia prelungită (8—12 ore)

Incompatibilitățile sînt actualmente frecvente pentru soluțiile injectabile, în condițiile cînd acestea se amestecă în seringă și mai ales atunci cînd se prepară *perfuzii intravenoase* conținînd glucoză, electroliți, hidrolizate proteice, vitamine, antibiotice și alte medicamente. Pot surveni complexări, precipitări, oxidări și alte reacții fizico-chimice, care au uneori drept rezultat inactivarea unuia sau mai multor componente. Aceste incompatibilități, puțin cunoscute, impun limitarea — în măsura posibilului — a amestecului medicamentelor în seringă și în flaconul de perfuzie.

6.2. INTERACȚIUNILE MEDICAMENTOASE DE ORDIN FARMACOCINETIC

Medicamentele asociate își pot modifica comportarea farmacocinetică la nivelul proceselor de absorbție, distribuție, metabolizare și excreție. Aceasta poate avea consecințe importante pentru efectele farmacologice, respectiv pentru eficacitatea terapeutică sau pentru reacțiile adverse, cunoscînd că modificările farmacocinetice influențează disponibilul de substanță la locul de acțiune. Sînt dovedite actualmente o serie de interacțiuni

farmacocinetice, unele de mare însemnătate în condiții clinice. Totuși, în acest domeniu există o tendință la exagerare, derivată din considerente pur teoretice, din generalizarea datelor valabile pentru o substanță la întreaga grupă terapeutică corespunzătoare, sau din transpunerea, fără discernămînt, a rezultatelor unor cercetări experimentale, de la animalele de laborator la om.

6.2.1. INTERACȚIUNILE ASUPRA PROCESULUI DE ABSORBȚIE

Interacțiunile medicamentoase pot determina modificări ale cantității de substanță absorbită sau ale vitezei de absorbție.

Modificarea cantității, sau mai exact a *fracției* (f) *absorbite* din doza totală (D), semnifică modificarea biodisponibilității. Creșterea sau scăderea fracției absorbite provoacă mărirea sau micșorarea corespunzătoare a suprafeței de sub curba concentrație plasmatică-timp (ASC), în conformitate cu relația:

$$ASC = \frac{D \cdot f}{Cl}$$

În condițiile administrării de doze multiple (la intervale T) se modifică și concentrația în platou (C_{pt}) deoarece:

$$C_{pt} = \frac{ASC}{T} = \frac{D \cdot f}{Cl \cdot T}$$

Creșterea cantității absorbite are drept consecință mărirea efectului, dar și a riscului de reacții toxice. Aceasta poate prezenta importanță clinică pentru medicamentele cu indicele terapeutic mic, cum sînt anticoagulantele orale sau digoxina. Scăderea cantității absorbite poate duce la diminuarea sau anularea eficacității terapeutice.

Modificarea vitezei de absorbție nu are repercusiuni asupra ASC nici după o doză unică, nici în cazul dozelor multiple. Timpul de realizare a concentrației maxime și valoarea acestuia sînt însă modificate, ceea ce determină modificarea timpului de instalare a efectului și a intensității acestuia. Pentru dozele multiple nu se schimbă valoarea concentrației în platou, dar fluctuațiile nivelului plasmatic sînt modificate. Scăderea vitezei de absorbție, respectiv întîrzierea efectului, poate avea semnificație clinică atunci cînd se urmărește un efect rapid — de exemplu în cazul substanțelor analgezice. Reducerea fluctuațiilor poate fi dezavantajoasă, de exemplu pentru unele antibiotice sau citotoxice, a căror eficacitate implică vîrfuri înalte ale concentrației plasmatice.

Modificarea procesului de absorbție a unui medicament de către alt medicament se poate datora inactivării, formării de complexe neabsorbabile în intestin, modificării motilității gastrointestinale sau interferării procesului de epurare în tubul digestiv și la primul pasaj hepatic.

Modificările pH-ului sucurilor din stomac și intestin pot exercita influențe asupra absorbției, dar acestea sînt, în general, imprevizibile. Teoretic modificările de pH care favorizează ionizarea — pH-ul acid pentru medicamentele slab bazice, cel alcalin pentru medicamentele slab acide —

scad absorbția, deoarece forma ionizată este neliposolubilă și trece greu prin membrană. Uneori însă influența este inversă, datorită efectului pH-ului asupra dizolvării medicamentelor administrate sub formă solidă. Astfel, acidul acetilsalicilic se absoarbe mai bine cînd sucul gastric are un pH ridicat, deoarece se dizolvă mai bine în mediul alcalin; de asemenea absorbția sulfadiazinei este crescută de către hidroxidul de magneziu. Tetraciclinele și chinina, medicamente bazice, se absorb mai puțin în mediu alcalin, în care se dizolvă cu greutate.

Medicamentele se pot *combina* în tubul digestiv formînd chelați, complexe sau perechi de ioni, mai ușor sau mai greu absorbabile. Astfel, tetraciclinele formează chelați insolubili sau inactivi cu metalele bi- sau trivalente — Ca^{2+}, Mg^{2+}, Al^{3+}, Fe^{2+}. Corespunzător absorbția este diminuată cînd se administrează concomitent antibiotice din această grupă și preparate de fier (mai ales sulfat feros), sau antiacide cu calciu, magneziu sau aluminiu. Fenomenul poate fi semnificativ clinic cînd intervalul între administrarea medicamentelor din cele două grupe este mai mic de 2—3 ore. Colestiramina poate lega digitoxina, hormonii tiroidieni și diferite medicamente acide, cărora le micșorează absorbția, dacă administrarea este concomitentă. De asemenea trisilicatul de magneziu adsoarbe digoxina, împiedicîndu-i dizolvarea și diminuîndu-i biodisponibilitatea, iar hidroxidul de magneziu formează cu furosemidul un complex neabsorbabil. Invers, hidroxidul de magneziu formează cu dicumarolul (și posibil cu alte anticoagulante orale) un complex bine solubil, absorbția anticoagulantului fiind crescută în această asociație.

Alte interferențe pot apărea la nivelul *proceselor de transport activ*, care intervin în absorbția unor medicamente. Clorpromazina, de exemplu, inhibă transportul levodopei, micșorîndu-i absorbția. Fenilalanina intră în competiție cu levodopa pentru mecanismul transportor, ceea ce explică, probabil, diminuarea eficacității antiparkinsonianului atunci cînd dieta este foarte bogată în proteine.

O serie de medicamente sînt *metabolizate* în măsură mare în *mucoasa gastrointestinală* sau de către *flora microbiană* din intestin, interacțiuni medicamentoase putînd interveni la acest nivel. Astfel, salazosulfapiridina este activată prin desfacerea moleculei sub influența florei intestinale; antibioticele orale, administrate concomitent, îi micșorează eficacitatea, deoarece diminuează numărul bacteriilor din intestin. Izoprenalina și salicilamida sînt inactivate prin sulfoconjugare sub influența florei intestinale; asocierea celor două medicamente poate crește disponibilitatea izoprenalinei, datorită competiției pentru procesul de bioinactivare.

Neomicina, acidul aminosalicilic, colchicina, administrate cronic, afectează toxic mucoasa intestinală și pot provoca *sindroame de malabsorbție*, interferînd absorbția fierului, cianocobalaminei, acidului folic și, posibil, a altor medicamente.

Modificarea motilității gastrointestinale, modificarea tranzitului prin tubul digestiv, produsă de unele medicamente, influențează absorbția și biodisponibilitatea altor medicamente.

Întîrzierea golirii stomacului face ca medicamentele să ajungă după un timp mai lung în intestin, adică la locul principal de absorbție. Consecutiv, absorbția se face mai lent, respectiv concentrația plasmatică maximă se obține mai tîrziu. Așa se explică întîrzierea absorbției paraceta-

molului, atunci cînd se asociază cu parasimpatolitice sau analgezice opioide, a fenilbutazonei, cînd se asociază cu antidepresive triciclice, a acidului aminosalicilic, cînd se asociază cu difenhidramina (substanțe care deprimă motilitatea fazică a stomacului și îi îngreuiază golirea prin pilor). Antiacidele (de exemplu hidroxidul de aluminiu), care prelungesc de asemenea timpul de golire a stomacului, întîrzie absorbția fenobarbitalului și izoniazidei. Levodopa este metabolizată și inactivată parțial în mucoasa gastrică; întîrzierea golirii stomacului scade disponibilitatea moleculelor active pentru absorbție. Pentru izoniazidă absorbția mai lentă poate determina o scădere marcată a concentrației plasmatice, considerînd metabolizarea hepatică intensă, respectiv timpul de înjumătățire scurt; fenomenul este probabil semnificativ clinic în condițiile administrării intermitente a acestui chimioterapic antituberculos.

Grăbirea golirii stomacului duce la accelerarea absorbției. Astfel, asocierea cu metoclopramida face ca alcoolul etilic, acidul acetilsalicilic, paracetamolul, litiul, tetraciclinele, pivampicilina să realizeze mai repede concentrația sanguină maximă.

Scăderea motilității intestinale prin parasimpatolitice și prin alte substanțe cu efecte secundare de acest tip — antiparkinsoniene, anticolinergice, unele antihistaminice, antidepresive triciclice, neuroleptice. fenotiazinice — favorizează absorbția substanțelor puțin solubile sau a celor cu disponibilitate farmaceutică redusă. Antidepresivele triciclice, de exemplu, cresc absorbția dicumarolului (și a altor anticoagulante orale), după cum propantelina mărește biodisponibilitatea digoxinei.

Creșterea motilității intestinale, de exemplu prin laxative, neostigmină, metoclopramidă, diferite substanțe iritante pentru mucoasă, scade absorbția medicamentelor puțin solubile, sau care se absorb activ într-o porțiune limitată a intestinului. Astfel, absorbția digoxinei (administrată în comprimate) este redusă sub influența metoclopramidei.

Interacțiunile medicamentoase pot modifica și *absorbția medicamentelor administrate pe alte căi* decît cea orală. Substanțele vasodilatatoare favorizează absorbția medicamentelor injectate sub piele sau în mușchi, pe cînd vasoconstrictoarele o întîrzie. Exemplul cel mai cunoscut se referă la asociația procainei sau lidocainei cu adrenalina sau alte vasoconstrictoare, care întîrzie preluarea anestezicului de către circulație, prelungindu-i efectul local. Hialuronidaza favorizează difuzarea substanțelor injectate subcutanat și le grăbește absorbția. Combinarea penicilinei G cu procaina formează un compus greu solubil care cristalizează, fenomen ce stă la baza preparării unei forme *retard* de penicilină — procainpenicilina G — care se absoarbe lent de la locul injectării intramusculare.

6.2.2. INTERACȚIUNILE ASUPRA DISTRIBUIRII MEDICAMENTELOR

Interacțiunile la nivelul procesului de distribuție se datoresc fie modificării distribuției regionale a fluxului sanguin, fie deplasării de pe proteinele plasmatice.

Modificarea fluxului sanguin hepatic poate avea consecințe asupra biodisponibilității unor substanțe metabolizate intensiv de către ficat. Pro-

pranololul, de exemplu, scade marcat fluxul sanguin hepatic, micșorînd consecutiv metabolizarea lidocainei și procainamidei, cărora le crește concentrația plasmatică și, posibil, riscul de a provoca reacții toxice. Noradrenalina, în perfuzie intravenoasă, scade de asemenea *clearance*-ul hepatic al lidocainei, mărind concentrația în platou a acesteia. Invers, izoprenalina și glucagonul cresc circulația hepatică, micșorînd concentrația lidocainei în sînge. Interacțiuni de acest fel trebuie avute în vedere mai ales la bolnavii sub terapie intensivă, cărora li se introduc intravenos medicamente ce acționează în domeniul cardiovascular.

Deplasarea de pe proteinele plasmatice este o altă cauză de interacțiuni medicamentoase. Deplasarea depinde de afinitățile relative ale celor 2 medicamente pentru locurile de legare și de concentrațiile lor plasmatice. Competiția devine operantă cînd locurile de legare de pe macromoleculele proteice sînt aproape saturate. Pentru ca interacțiunea să fie semnificativă clinic, medicamentul (care este deplasat) trebuie să fie legat în proporție mare (peste 90%) de proteinele plasmatice la concentrația terapeutică și să aibă un volum de distribuție mic, condiții indispensabile ca deplasarea să crească evident concentrația plasmatică a moleculelor libere active. Cînd indicele terapeutic este mic, concentrația poate atinge niveluri periculoase, avînd drept rezultat apariția fenomenelor toxice.

Condițiile de mai sus sînt îndeplinite, de exemplu, de anticoagulantele orale. Astfel, warfarina se leagă de proteine în proporție de 99% și are un volum de distribuție de 6—17 l (0,09—0,24 l/kg). Fenilbutazona, cloralhidratul (mai exact un metabolit al acestuia — acidul tricloracetic), acidul etacrinic, sulfafenazolul, asociate warfarinei sau altor anticoagulante orale, le măresc concentrația formei libere, respectiv le cresc efectul, cu un risc mai mare de accidente hemoragice. Alte interacțiuni de acest fel, care pot avea consecințe clinice, sînt deplasarea tolbutamidei prin fenilbutazonă și sulfafenazol și a clorpropamidei prin fenilbutazonă, salicilați și sulfafenazol (cu risc de reacții hipoglicemice), deplasarea fenitoinei și a metotrexatului prin fenilbutazonă și salicilați, a sulfafenazolului prin tolbutamidă și tiopental (cu risc de reacții toxice). Uneori, la deplasarea de pe proteine se adaugă inhibarea metabolizării sau/și scăderea excreției urinare (prin competiție pentru secreția tubulară), care amplifică creșterea concentrației plasmatice.

Forma liberă fiind disponibilă pentru distribuția tisulară și epurare, deplasarea prin interacțiune medicamentoasă duce — în condiții cronice — la scăderea concentrației plasmatice totale. Concentrația formei libere, crescută la început prin deplasarea de pe proteine, revine cu timpul către valorile dinaintea introducerii medicamentului care a provocat deplasarea, atunci cînd asociația medicamentoasă se administrează timp îndelungat.

6.2.3. INTERACȚIUNILE ASUPRA METABOLIZĂRII MEDICAMENTELOR

Interacțiunile medicamentoase la nivelul procesului de metabolizare se datoresc inhibiției sau inducției enzimatice.

6.2.3.1. INTERACȚIUNILE PRIN INHIBIȚIE ENZIMATICĂ

Unele medicamente inhibă enzimele metabolizante. Cel mai frecvent sînt interesate enzimele microzomiale hepatice, mai ales cele oxidative. Consecutiv este redus *clearance*-ul hepatic și crește concentrația plasmatică a substanțelor care, în mod obișnuit, se trasformă sub acțiunea acestor enzime. Alte sisteme enzimatice sînt mai rar interesate. Inhibiția se datorește, de obicei, competiției pentru locurile de legare ale substratului pe enzimă; de aceea sînt mai susceptibile enzimele de felul citocromului P 450, care pot fixa multe substraturi și au locurile de legare aproape saturate la dozele terapeutice.

TABELUL XXXI

CÎTEVA MEDICAMENTE INHIBITOARE ENZIMATICE LA OM ȘI MEDICAMENTELE A CĂROR METABOLIZARE ESTE INHIBATĂ

Medicamente inhibitoare enzimatice	Medicamente a căror metabolizare este inhibată	Consecința
Anticoagulante orale	fenitoină	reacții neurotoxice la fenitoină
	sulfamide antidiabetice	hipoglicemie
Cloramfenicol	anticoagulante orale	hemoragii
	sulfamide antidiabetice	hipoglicemie
	fenitoină	reacții neurotoxice la fenitoină
Izoniazidă	fenitoină	reacții neurotoxice la fenitoină
Metronidazol	anticoagulante orale	hemoragii
Alopurinol	anticoagulante orale	hemoragii
	azatioprină	reacții toxice la azatioprină
	mercaptopurină	reacții toxice la mercaptopurină
	ciclofosfamidă	reacții toxice la ciclofosfamidă

Există un număr relativ mic de exemple în care inhibiția enzimatică medicamentoasă are consecințe semnificative clinic. Astfel, oxidarea fenitoinei este inhibată de anticoagulantele orale, cloramfenicol și izoniazidă, care cresc riscul reacțiilor toxice la aceasta. Metabolizarea tolbutamidei este diminuată de anticoagulantele orale și cloramfenicol; fenilbutazona și sulfafenazolul provoacă atît inhibarea oxidării tolbutamidei, cît și deplasarea sa de pe proteinele plasmatice. Administrarea acestor medicamente la diabeticii tratați cu tolbutamidă favorizează apariția de reacții hipoglicemice, ceea ce impune, de multe ori, reducerea dozei de sulfamidă anti-

diabetică. Alopurinolul inhibă metabolizarea 6-mercaptopurinei și azatioprinei; pentru a evita reacțiile toxice este necesar ca doza acestora să fie redusă la 1/4.

6.2.3.2. INTERACȚIUNILE PRIN INDUCȚIE ENZIMATICĂ

Un număr relativ mare de medicamente, ca și alte chimicale (DDT, aditivi alimentari, benziprenul din fumul de tutun etc.), au proprietăți inductoare asupra enzimelor microzomiale metabolizante ale medicamentelor, mai ales asupra oxidazelor hepatice. Inducția provoacă creșterea *clearance*-ului și micșorarea concentrației plasmatice a medicamentelor, care în mod normal sînt biotransformate sub acțiunea enzimelor respective. Consecutiv, efectele terapeutice pot fi diminuate sau anulate. În cazul cînd biotransformarea determină apariția de metaboliți mai activi, efectul poate fi crescut, eventual apar reacții toxice. Printre medicamentele inductoare enzimatice importante clinic sînt barbituricele, glutetimida, fenitoina, carbamazepina, fenilbutazona, rifampicina, griseofulvina.

TABELUL XXXII

MEDICAMENTE CU PROPRIETĂȚI INDUCTOARE ENZIMATICE LA OM

Grupa terapeutică	Medicamentele
Hipnotice	barbiturice glutetimidă metaqualonă
Anticonvulsivante	fenitoină fenobarbital primidonă carbamazepină
Analgezice-antiinflamatorii	fenazonă fenilbutazonă
Diuretice	spironolactonă
Antibiotice	rifampicină griseofulvină doxociclină

Fenobarbitalul (și alte barbiturice) este un inductor enzimatic activ, care crește activitatea enzimelor microzomiale oxidative, a glucuroniltransferazei, ca și a unor enzime nemicrozomiale — ALA-sintetaza, aldehiddehidrogenaza. Efectul inductor începe după 2—3 zile de tratament, este maxim după o săptămînă sau mai mult și se menține cîteva zile sau săptămîni după oprirea administrării. Este stimulată metabolizarea unui număr mare de medicamente, printre care anticoagulantele orale, chinidina, antidepresivele triciclice, corticosteroizii, ciclofosfamida, tetraciclina. De asemenea este crescută metabolizarea unor steroizi fiziologici (hormoni steroidieni, colesterol, săruri biliare), a vitaminelor K și D. Ca exem-

ple de interacțiuni semnificative clinic, fenobarbitalul scade nivelul sanguin, respectiv eficacitatea anticoagulantelor orale (care sînt inactivate prin metabolizare) și crește riscul reacțiilor toxice la ciclofosfamidă (care este activată prin metabolizare). Toleranța la barbiturice se datorește, în parte, stimulării propriei lor metabolizări. Inducția sintezei glucuroniltransferazei și a unor proteine importante pentru transportul hepatic al bilirubinei explică eficacitatea fenobarbitalului în hiperbilirubinemia și icterul nuclear al nou-născutului, în icterul hemolitic și în unele cazuri de colestază. În porfirie, barbituricele pot declanșa crize grave, datorită inducerii ALA-sintetazei, cu formarea de porfirine în exces.

Rifampicina este un alt inductor enzimatic activ. Ea stimulează metabolizarea și scade eficacitatea anticoagulantelor orale, antidiabeticelor orale, a glucocorticoizilor și estrogenilor, putînd fi cauză de eșec terapeutic, cînd se asociază acestor medicamente. Administrată la bolnavii cu dependență la metadonă, rifampicina poate declanșa simptome de abstinență, prin scăderea semnificativă a cantității de opioid în organism.

6.2.4. INTERACȚIUNI ASUPRA EXCREȚIEI URINARE

Excreția urinară a medicamentelor implică, în primul rînd, *filtrarea glomerulară*. Deoarece acest proces are loc numai pentru moleculele libere, nu pentru cele legate de macromoleculele proteice din plasmă, deplasarea de pe proteinele plasmatice favorizează eliminarea urinară. Valoarea fluxului sanguin renal este de asemenea importantă pentru eliminare, dar interacțiuni la acest nivel nu sînt, de obicei, importante clinic.

Diureticele, mărind fluxul de urină, cresc eliminarea medicamentelor prin interferarea reabsorbției lor tubulare. Forțarea diurezei este o modalitate comună de tratament a intoxicațiilor medicamentoase acute, diureticele cele mai folosite în acest scop fiind furosemidul și manitolul.

Interacțiuni medicamentoase se pot exercita la nivelul *secreției tubulare*. Acest proces folosește două tipuri de transportori activi — unul pentru anionii organici, celălalt pentru cationii organici. Deoarece transportorii sînt puțin specifici și au o limită de saturare („maxim tubular"), medicamentele acide sau cele bazice pot intra în competiție pentru secreția tubulară. Fenomenul este mai bine cunoscut pentru substanțele acide. Un exemplu este inhibarea secreției tubulare (respectiv a eliminării urinare) a penicilinelor, fenilbutazonei și salicilaților, care toate au moleculă acidă, de către probenecid, un alt acid organic. Acest antagonism este folosit terapeutic în cazul penicilinelor, care se pot asocia cu probenecidul în scopul realizării de concentrații sanguine mai mari și mai persistente — fenomen avantajos atunci cînd antibioticul este injectat în doză unică pentru tratamentul unor boli venerice, sau pentru penicilinele foarte costisitoare (cum este carbenicilina).

Modificarea pH-ului urinei influențează *reabsorbția tubulară* a medicamentelor sau metaboliților acizi sau baze slabe, cărora le modifică proporția formei neionizate și ionizate.

În cazul medicamentelor cu moleculă slab bazică, alcalinizarea urinei prin doze mari de bicarbonat crește proporția formei neionizate, mărind reabsorbția tubulară. Bolnavii cu dependență la amfetamină sau la opioide

(mai ales metadonă), care cunosc acest fenomen, își alcalinizează urina pentru a prelungi efectul toxic. Invers, în tratamentul intoxicației cu amfetamină, opioide, imipramină, clorochină, chinină, se acidifică urina cu doze mari de acid ascorbic, acid citric sau clorură de amoniu, creșterea proporției formei ionizate în urina acidă mărind eliminarea. Amfetamina, de exemplu, se elimină mai puțin de 3% pentru un pH al urinei de 8 și peste 50%, cînd pH-ul este 5.

Medicamentele slab acide se elimină urinar mai puțin cînd urina este acidă. De aceea, de exemplu, bolnavii reumatici care primesc doze de salicilați mari, dar bine suportate, pot prezenta fenomene toxice, de salicism, cînd urina este acidifiată. Alcalinizarea urinei mărește eliminarea fenobarbitalului, salicilaților, probenecidului, acetazolamidei, sulfatiazolului, nitrofurantoinei. În intoxicațiile acute cu fenobarbital sau salicilați, care se elimină prin urină sub formă activă în mare măsură, administrarea de bicarbonat de sodiu grăbește eliminarea toxicului.

6.3. INTERACȚIUNILE MEDICAMENTOASE DE ORDIN FARMACODINAMIC

Interacțiunile de ordin farmacodinamic implică intervenții la nivel molecular sau la nivelul diferitelor sisteme fiziologice complexe.

Interacțiunile sînt de tip *sinergic*, atunci cînd medicamentele acționează în același sens și de tip *antagonic*, cînd acționează în sens contrar. În cadrul interrelațiilor sinergice se disting: *adiția*, cînd efectele se sumează și *potențarea*, cînd efectul global este mai mare decît suma efectelor parțiale. *Antagonismul* poate fi *parțial*, cînd efectul global este mai mic decît suma efectelor parțiale și *total*, atunci cînd efectul global este nul*.

6.3.1. INTERACȚIUNILE FARMACODINAMICE LA NIVEL MOLECULAR

Asocierea a 2 substanțe care acționează *agonist deplin asupra acelorași farmacoreceptori* provoacă *efecte aditive*. De exemplu, efectele vasodilatator, bradicardizant sau bronhospastic al substanțelor parasimpatomimetice, care acționează asupra receptorilor muscarinici, se sumează atunci cînd acestea se asociază între ele. Asocieri de acest fel nu sînt obișnuit justificate, deoarece nu realizează un efect mai intens decît cel obținut prin mărirea dozei uneia dintre componentele asociației. Același considerent este probabil valabil pentru medicamente ca analgezicele antiinflamatorii și antipiretice, care asociate între ele își sumează efectele terapeutice fără alt beneficiu, dar cu riscul unei game considerabil crescute de reacții adverse.

Antagoniștii pot bloca receptorii, fixîndu-se reversibil pe suprafața activă a acestora. În acest sens *antagonismul* este de tip *competitiv*, probabilitatea fixării de receptori a moleculelor agoniste și antagoniste fiind

---

* Terminologia privind tipurile de interrelații farmacodinamice este foarte diferită, în funcție de autori, ceea ce creează, de multe ori, confuzie.

în funcție de cantitatea acestor molecule și de afinitatea lor relativă față de receptori. Pentru ca să-și producă efectul în prezența antagonistului, agonistul trebuie administrat în doze mai mari, care să-i permită să învingă în competiția cu antagonistul. Corespunzător, se poate considera că antagonistul scade potența agonistului, deplasînd spre dreapta, fără să modifice, curba log doză-efect a acestuia. Exemple sînt antagonizarea efectelor muscarinice ale parasimpatomimeticelor prin atropină, a efectelor stimulante beta-adrenergice ale izoprenalinei prin propranolol, a efectelor histaminei prin antihistaminice, a efectelor morfinei prin naloxonă. Propranololul, de exemplu, împiedică efectul tahicardizant al izoprenalinei; aceasta rămîne însă capabilă să mărească frecvența inimii, dacă se administrează în doze mai mari. Antagonismul competitiv se poate referi la efecte utile terapeutic, contraindicînd asocierea celor 2 tipuri de medicamente, dar și la efecte nedorite sau fenomene toxice, ceea ce indică asocierea agoniștilor și antagoniștilor. De exemplu, atropina în doze mari este indicată în tratamentul intoxicațiilor cu substanțe parasimpatomimetice, sau nalorfina în intoxicațiile cu substanțe opioide.

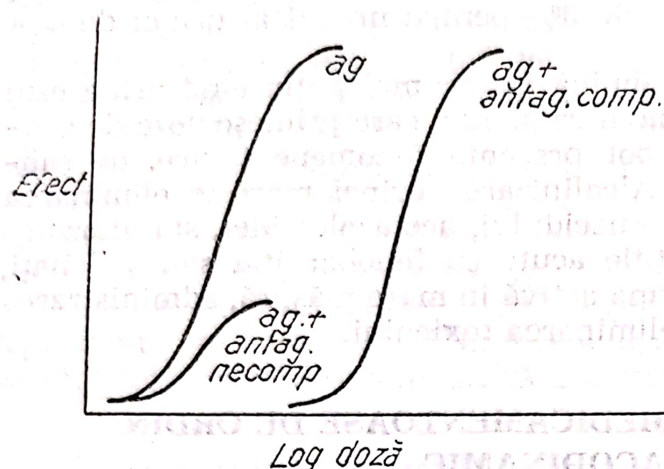


Fig. 24. — Modificarea curbei log doză-efect produsă de un agonist, sub influența unui antagonist competitiv și a unui antagonist necompetitiv.

Antagoniștii necompetitivi blochează receptorii, astfel încît antagoniștii, chiar în concentrații foarte mari, nu pot deplasa antagonistul. Curba log doză-efect a agonistului va avea, în aceste condiții, o înălțime și o pantă mai mică, sau acesta va deveni inactiv. Astfel acționează fenoxibenzamina, un blocant alfa-adrenergic, care antagonizează necompetitiv, dar reversibil, efectele alfa ale adrenalinei și noradrenalinei. Fenoxibenzamina se folosește ca vasodilatator, împiedicînd efectele stimulatoare ale noradrenalinei endogene, mediator chimic simpatic, asupra musculaturii netede vasculare.

Agoniștii parțiali, administrați în doze mari, antagonizează efectul agoniștilor deplini, ocupînd receptorii în locul acestora, pentru o activitate intrinsecă comparativ mai mică. Așa se explică antagonismul între nalorfină (agonist parțial) și morfină (agonist deplin), folosit în intoxicația acută cu morfină și cu alte substanțe opioide.

Moleculele de medicamente se pot fixa pe alte porțiuni ale macromoleculelor receptoare decît suprafața activă. Această fixare poate determina *modificări de tip alosteric* ale suprafeței active, cu consecințe asupra legării altor substanțe de aceasta și asupra acționării receptorului. Efecte de acest fel pot explica interrelații agonist-antagonist care nu se conformează legii acțiunii maselor, ca și unele fenomene de potențare.

Un alt tip de interacțiuni la nivel molecular se exercită asupra *macromoleculelor cu funcții de transportor* pentru medicamente sau substanțe endogene. Exemple importante se referă la mecanismele transportoare pentru catecolaminele fiziologice. Guanetidina, o substanță neurosimpatolitică, pătrunde în terminațiile simpatice, pe care le paralizează, folosind mecanismul ce asigură, în mod normal, recaptarea mediatorului chimic din fanta sinaptică, prin membrana presinaptică, în citoplasma neuronală. Între guanetidină și simpatomimeticele indirecte (amfetamină, efedrină) există un antagonism reciproc, explicat prin competiția pentru mecanismul transportor prin membrană. Antidepresivele triciclice împiedică atît efectele simpatomimeticelor indirecte, cît și pe cele ale guanetidinei, deoarece blochează același mecanism transportor. Antagonismul dintre digitalice, care cresc forța contractilă a miocardului și antagoniștii calciului, de felul verapamilului, care o deprimă, se explică prin faptul că primele stimulează și ultimele inhibă mecanismul transportor al calciului în celulele miocardice.

6.3.2. INTERACȚIUNILE FARMACODINAMICE LA NIVELUL UNOR SISTEME ANATOMOFIZIOLOGICE

Interacțiunile sinergice și antagonice se pot datora interesării unor macromolecule receptoare (sau transportoare) diferite, dar în interrelații funcționale la nivelul diverselor sisteme anatomofiziologice din organism. Astfel, acționarea receptorilor muscarinici de pe membrana fibrelor miocardice provoacă deprimarea, iar acționarea receptorilor betaadrenergici provoacă stimularea inimii, fenomene antagonice care decurg din funcțiile parasimpaticului și simpaticului în reglarea activității organului. Simpatomimeticele și aminofilina acționează sinergic asupra inimii și bronhiilor, ambele provocînd acumulare de adenozinmonofosfat ciclic, dar prin mecanisme diferite (activarea adeninciclazei, respectiv inhibarea fosfodiesterazei). Neurolepticele fenotiazinice blochează receptorii dopaminergici și noradrenergici la nivelul unor sinapse din creier, provocînd sindromul neuroleptic. Interrelațiile formațiunilor afectate de fenotiazine cu alte formațiuni centrale determină o reacție sporită la diferite deprimante centrale — anestezice generale, hipnotice, analgezice opioide; la potențare contribuie și proprietățile inhibitoare enzimatice ale fenotiazinelor, care determină o micșorare a metabolizării altor medicamente, cu creșterea concentrației lor plasmatice.

Inhibitorii de monoaminooxidază favorizează acumularea de catecolamine la nivelul unor sinapse periferice și centrale. În aceste condiții efectul hipertensiv al amfetaminei și altor simpatomimetice indirecte este crescut, datorită disponibilului mai mare de mediatori chimici. Inhibitorii de monoaminooxidază potențează și efectele medicamentelor din alte grupe farmacodinamice — antidepresive triciclice, anestezice generale, opioide — datorită atît unor modificări de ordin farmacodinamic, cît și interferării metabolizării acestora prin inhibiție enzimatică.

Uneori, relațiile sinergice și antagonice includ intervenția unor mecanisme adaptative complexe. Un exemplu ilustrativ privește asociația hidralazină-propranolol-diuretic, larg folosită în tratamentul hipertensiunii

CÎTEVA INTERACŢIUNI MEDICAMENTOASE CU IMPLICAŢII CLINICE NEDORITE (CERTE SAU PROBABILE) (după MEDICAL LETTER, 1977, *19*, 2, 5 — modificat)

Medicamentele în interacţiune	Efectele nedorite	Mecanismul probabil
1	2	3
Alopurinol cu:		
anticoagulante orale	creşterea efectului anticoagulant	inhibarea enzimelor microzomiale
azatioprină	creşterea toxicităţii azatioprinei	inhibarea metabolizării
ciclofosfamidă	creşterea toxicităţii ciclofosfamidei	inhibarea metabolizării
mercaptopurină	creşterea toxicităţii mercaptopurinei	inhibarea metabolizării
Antiacide gastrice cu:		
digoxină	scăderea efectului digoxinei	micşorarea absorbţiei
izoniazidă	scăderea efectului izoniazidei (compuşii de aluminiu)	micşorarea absorbţiei
tetracicline (oral)	scăderea efectului tetraciclinelor	micşorarea absorbţiei
Anticoagulante orale cu:		
acid nalidixic	creşterea efectului anticoagulant	deplasare de pe proteine
alcool — intoxicaţie cronică	scăderea efectului anticoagulant	stimularea metabolizării
— intoxicaţie acută	creşterea efectului anticoagulant	inhibarea metabolizării
alopurinol	creşterea efectului anticoagulant	inhibarea enzimelor microzomiale
asociaţii estro-progestative	scăderea efectului anticoagulant	mărirea activităţii unor factori ai coagulării
barbiturice	scăderea efectului anticoagulant	inducţia enzimelor microzomiale
clofibrat	creşterea efectului anticoagulant	deplasare de pe proteine
cloralhidrat	creşterea efectului anticoagulant	deplasare de pe proteine
cloramfenicol	creşterea efectului anticoagulant	inhibiţia enzimelor microzomiale
colestiramină	creşterea efectului anticoagulant	micşorarea absorbţiei
fenilbutazonă	creşterea efectului anticoagulant	deplasare de pe proteine, inhibiţia enzimelor microzomiale
fenitoină	creşterea toxicităţii fenitoinei	inhibiţia enzimelor microzomiale
glutetimidă	scăderea efectului anticoagulant	inducţia enzimelor microzomiale
griseofulvină	scăderea efectului anticoagulant	inducţia enzimelor microzomiale
indometacină	creşterea efectului anticoagulant	inhibiţia funcţiei plachetare

1	2	3
metronidazol	creşterea efectului anticoagulant (posibil)	inhibiţia enzimelor microzomiale
rifampicină	scăderea efectului anticoagulant	inducţia enzimelor microzomiale
salicilaţi (>2 g/zi)	creşterea efectului anticoagulant	inhibiţia funcţiei plachetare, scăderea protrombinemiei
steroizi androgeni şi anabolizanţi	creşterea efectului anticoagulant	modificarea afinităţii receptorului pentru vitamina K (?)
sulfamide antibacteriene	creşterea efectului anticoagulant	deplasare de pe proteine
sulfamide antidiabetice	creşterea efectului hipoglicemiant (tolbutamidă)	inhibiţia enzimelor microzomiale
hormoni tiroidieni	creşterea efectului anticoagulant	creşterea catabolizării factorilor coagulării
vitamină E	creşterea efectului anticoagulant	?
Antihipertensive cu:		
anestezice generale, alcool, analgezice opioide, antihistaminice, hipnotice, neuroleptice, tranchilizante	hipotensiune	sinergism
simpatomimetice	scăderea efectului antihipertensiv	antagonism, inhibarea captării noradrenalinei în terminaţiile simpatice
Clonidină cu:		
antidepresive triciclice	scăderea efectului antihipertensiv	?
tolazolină	scăderea efectului antihipertensiv	?
Diazoxid cu:		
fenitoină	scăderea efectului anticonvulsivant al fenitoinei	?
Guanetidină cu:		
antidepresive triciclice	scăderea efectului antihipertensiv	inhibarea captării guanetidinei în terminaţiile simpatice
fenotiazine	scăderea efectului antihipertensiv	inhibarea captării guanetidinei în terminaţiile simpatice
hipoglicemiante	creşterea efectului hipoglicemiant	?
Metildopa cu:		
haloperidol	creşterea toxicităţii haloperidolului	?
litiu	creşterea toxicităţii litiului	?
Antimicrobiene		
Acid aminosalicilic cu:		
probenecid	creşterea toxicităţii acidului aminosalicilic	mărirea excreţiei renale
Acid nalidixic cu:		
anticoagulante orale	creşterea efectului anticoagulant	deplasare de pe proteine

1	2	3
Amfotericină B cu:		
curarizante	creşterea efectului curarizant	hipokaliemie
digitalice	creşterea toxicităţii digitalicelor	hipokaliemie
Antibiotice aminoglicozidice cu:		
acid etacrinic	creşterea ototoxicităţii	adiţie
cefaloridină	creşterea nefrotoxicităţii	adiţie?
cefalotină	creşterea nefrotoxicităţii	adiţie?
curarizante	creşterea curarizării	adiţie
digoxină	scăderea (?) efectului digoxinei (neomicina)	micşorarea absorbţiei
polimixină	creşterea nefrotoxicităţii	adiţie
Cefaloridină cu:		
acid etacrinic	creşterea nefrotoxicităţii	adiţie?
antibiotice aminoglicozidice	creşterea nefrotoxicităţii	adiţie
furosemid	creşterea nefrotoxicităţii	adiţie
Cefalotină cu:		
antibiotice aminoglicozidice	creşterea nefrotoxicităţii	adiţie?
Cloramfenicol cu:		
anticoagulante orale	creşterea efectului anticoagulant	inhibiţia enzimelor microzomiale
fenitoină	creşterea toxicităţii fenitoinei	inhibiţia enzimelor microzomiale
hipoglicemiante	creşterea hipoglicemiei?	inhibiţia enzimelor microzomiale
Griseofulvină cu:		
anticoagulante orale	scăderea efectului anticoagulant	inducţia enzimelor microzomiale
Izoniazidă cu:		
alcool (alcoolism cronic)	scăderea efectului izoniazidei?	creşterea metabolizării
antiacide cu aluminiu	scăderea efectului izoniazidei	micşorarea absorbţiei
disulfiram	tulburări psihotice, ataxie	modificarea metabolismului dopaminei
fenitoină	creşterea toxicităţii fenitoinei	inhibiţia enzimelor microzomiale
Polimixine cu:		
antibiotice aminoglicozidice	creşterea nefrotoxicităţii	adiţie
curarizante	creşterea efectului curarizant	adiţie
Rifampicină cu:		
anticoagulante orale	scăderea efectului anticoagulant	inducţia enzimelor microzomiale
asociaţii estro-progestative	scăderea efectului estrogenilor	creşterea metabolizării estrogenilor
corticosteroizi	scăderea efectului corticosteroizilor	inducţia enzimelor microzomiale
hipoglicemiante	scăderea efectului hipoglicemiant (tolbutamidă?)	inducţia enzimelor microzomiale

1	2	3
metadonă	sindrom de abstinență la metadonă	inducția enzimelor microzomiale
Sulfamide antibacteriene cu:		
anticoagulante orale	creșterea efectului anticoagulant	deplasare de pe proteine
hipoglicemiante	creșterea efectului hipoglicemiant (sulfafenazonă-tolbutamidă)	deplasare de pe proteine, inhibarea metabolizării, inhibarea excreției renale
Tetracicline cu:		
antiacide gastrice	scăderea efectului tetraciclinelor	micșorarea absorbției
barbiturice	scăderea efectului doxiciclinei	inducția enzimelor microzomiale
carbamazepină	scăderea efectului doxiciclinei	inducția enzimelor microzomiale
diuretice	creșterea ureei sanguine	proprietăți antianabolizante ale tetraciclinelor
fier (oral)	scăderea efectului tetraciclinelor	micșorarea absorbției
metoxifluran	creșterea nefrotoxicității	?
Barbiturice cu:		
alcool — intoxicație cronică	scăderea efectului sedativ	creșterea metabolizării
— intoxicație acută	creșterea efectului deprimant central	adiție
anticoagulante orale	scăderea efectului anticoagulant	inducția enzimelor microzomiale
antidepresive triciclice	scăderea efectului antidepresiv	inducția enzimelor microzomiale
chinidină	scăderea efectului chinidinei	inducția enzimelor microzomiale
corticosteroizi	scăderea efectului corticosteroizilor	inducția enzimelor microzomiale
tetracicline	scăderea efectului doxiciclinei	inducția enzimelor microzomiale
Chinidină cu:		
barbiturice	scăderea efectului chinidinei	inducția enzimelor microzomiale
curarizante	scăderea efectului curarizant	adiție
fenitoină	scăderea efectului chinidinei	inducția enzimelor microzomiale
Cloral hidrat cu:		
alcool	creșterea efectului hipnotic	sinergism
anticoagulante orale	creșterea efectului anticoagulant	deplasare de pe proteine
furosemid	instabilitate vasomotorie	?
Colestiramină cu:		
anticoagulante orale	scăderea efectului anticoagulant	micșorarea absorbției
digitalice	scăderea efectului digitoxinei	micșorarea absorbției
hormoni tiroidieni	scăderea efectului hormonilor	micșorarea absorbției

1	2	3
Corticosteroizi cu:		
barbiturice	scăderea efectului corticosteroizilor	inducţia enzimelor microzomiale
diuretice (cu excepţia d. antialdosteronice)	creşterea pierderii de potasiu	adiţie
fenitoină	scăderea efectului corticosteroizilor	inducţia enzimelor microzomiale
rifampicină	scăderea efectului corticosteroizilor	inducţia enzimelor microzomiale
Curarizante cu:		
amfotericină B	creşterea efectului curarizant	hipokaliemie
analgezice opioide	creşterea deprimării respiratorii	adiţie
antibiotice aminoglicozidice (parenteral)	bloc neuromuscular	adiţie
chinidină	creşterea efectului curarizant	adiţie
diuretice (cu excepţia d. antialdosteronice)	creşterea efectului curarizant	hipokaliemie
polimixine (parenteral)	bloc neuromuscular	adiţie
procaină	creşterea efectului curarizant	adiţie
Digitalice cu:		
amfotericină B	creşterea toxicităţii digitalicelor	hipokaliemie
antiacide	scăderea efectului digoxinei	micşorarea absorbţiei
colestiramină	scăderea efectului digitoxinei	micşorarea absorbţiei
diuretice (cu excepţia d. antialdosteronice)	creşterea toxicităţii digitalicelor (aritmii ectopice)	hipokaliemie
fenilbutazonă	scăderea efectului digitoxinei	inducţia enzimelor microzomiale
neomicină	scăderea efectului digitoxinei?	micşorarea absorbţiei
salazosulfapiridină	scăderea efectului digoxinei?	micşorarea absorbţiei
simpatomimetice	risc crescut de aritmii	adiţie
Disulfiram cu:		
alcool	reacţii toxice	inhibarea metabolizării alcoolului la nivelul acetaldehidei
anticoagulante orale	creşterea efectului anticoagulant	inhibiţia enzimelor microzomiale
izoniazidă	tulburări psihotice, ataxie	modificarea metabolizării dopaminei
Diuretice (excepţie d. antialdosteronice) cu:		
corticosteroizi	creşterea pierderii de potasiu	adiţie
curarizante	creşterea efectului curarizant	hipokaliemie
digitalice	risc crescut de aritmii	hipokaliemie
litiu	creşterea toxicităţii litiului	micşorarea excreţiei urinare

1	2	3
tetracicline	creşterea ureei sanguine	proprietăţi antianabolizante ale tetraciclinelor
Acid etacrinic cu:		
antibiotice aminoglicozidice	creşterea ototoxicităţii	adiţie
cefaloridină	creşterea nefrotoxicităţii	adiţie
Furosemid cu:		
cefaloridină	creşterea nefrotoxicităţii	adiţie
cloral hidrat	labilitate vasomotorie	?
Spironolactonă cu:		
săruri de potasiu	hiperkaliemie	adiţie
salicilaţi	scăderea natriurezei	?
Triamteren cu:		
săruri de potasiu	hiperkaliemie	adiţie
Fenilbutazonă cu:		
anticoagulante orale	creşterea efectului anticoagulant	deplasare de pe proteine, inhibarea metabolizării
digitoxină	scăderea efectului digitoxinei	inducţia enzimelor microzomiale
fenitoină	creşterea toxicităţii fenitoinei	deplasare de pe proteine
metotrexat	creşterea toxicităţii metotrexatului	deplasare de pe proteine
sulfamide antidiabetice	creşterea efectului hipoglicemiant	inhibiţia enzimelor microzomiale
Fenitoină cu:		
alcool — intoxicaţie cronică	scăderea efectului anticonvulsivant	creşterea metabolizării
anticoagulante orale	creşterea toxicităţii fenitoinei	inhibiţia enzimelor microzomiale
chinidină	creşterea toxicităţii fenitoinei	inhibiţia enzimelor microzomiale
cloramfenicol	creşterea toxicităţii fenitoinei	inhibiţia enzimelor microzomiale
corticosteroizi	scăderea efectului corticosteroizilor	inducţia enzimelor microzomiale
diazoxid	scăderea efectului anticonvulsivant	?
fenilbutazonă	creşterea toxicităţii fenitoinei	deplasare de pe proteine
izoniazidă	creşterea toxicităţii fenitoinei	inhibiţia enzimelor microzomiale
salicilaţi	creşterea toxicităţii fenitoinei	deplasare de pe proteine
Hipoglicemiante orale cu:		
alcool	fenomene toxice uşoare de tip disulfiram	inhibarea metabolismului intermediar al alcoolului
	creşterea efectului hipoglicemiant al alcoolului (mai ales pe nemîncate)	inhibarea gluconeogenezei
guanetidină	creşterea efectului hipoglicemiant	?
IMAO	creşterea efectului hipoglicemiant	?
propranolol	favorizarea hipoglicemiei	mascarea simptomelor vegetative de hipoglicemie, scăderea glicogenolizei?

1	2	3
salicilaţi	creşterea efectului hipoglicemiant	deplasare de pe proteine, adiţie
steroizi anabolizanţi	creşterea efectului hipoglicemiant	?
Fenformină cu:		
alcool	acidoză lactică	sinergism
Sulfamide antidiabetice cu:		
anticoagulante orale	creşterea efectului hipoglicemiant (tolbutamidă)	inhibiţia enzimelor microzomiale
cloramfenicol	creşterea efectului hipoglicemiant?	inhibiţia enzimelor microzomiale
fenilbutazonă	creşterea efectului hipoglicemiant	inhibarea metabolizării
rifampicină	scăderea efectului hipoglicemiant (tolbutamidă)	inducţia enzimelor microzomiale
sulfamide antibacteriene	creşterea efectului hipoglicemiant (sulfafenazol-tolbutamidă, clorpropamidă)	deplasarea de pe proteine?
Levodopa cu:		
fenitoină	scăderea efectului levodopei	?
fenotiazine	scăderea efectului levodopei	blocarea receptorilor dopaminergici
IMAO	crize hipertensive	creşterea depozitelor şi eliberarea dopaminei şi noradrenalinei
papaverină	scăderea efectului levodopei	?
piridoxină	scăderea efectului levodopei	creşterea decarboxilării în periferie
proteine (alimentare)	scăderea efectului levodopei	micşorarea absorbţiei
Metotrexat cu:		
fenilbutazonă	creşterea toxicităţii metotrexatului	deplasare de pe proteine
salicilaţi	creşterea toxicităţii metotrexatului	deplasare de pe proteine
Probenecid cu:		
acid aminosalicilic	creşterea toxicităţii acidului aminosalicilic	micşorarea excreţiei renale
salicilaţi	scăderea efectului uricozuric	?
Psihotrope		
Antidepresive triciclice cu:		
barbiturice	scăderea efectului antidepresiv	inducţia enzimelor microzomiale
clonidină	scăderea efectului antihipertensiv	?
guanetidină	scăderea efectului antihipertensiv	inhibarea captării în terminaţiile simpatice
IMAO	hiperpirexie, convulsii	?
simpatomimetice	crize hipertensive	inhibarea captării noradrenalinei
Diazepam cu:		
alcool	creşterea efectului deprimant central	adiţie

1	2	3
Haloperidol cu:		
litiu	creşterea toxicităţii haloperidolului	?
metildopa	creşterea toxicităţii haloperidolului	?
IMAO cu:		
antidepresive triciclice	hiperpirexie, convulsii	?
hipoglicemiante	creşterea efectului hipoglicemiant	?
levodopa	crize hipertensive	creşterea depozitelor, eliberarea dopaminei şi noradrenalinei
petidină (morfinice)	hipertensiune, hipotensiune, comă	inhibarea metabolizării petidinei, fenomene adrenergice?
simpatomimetice	crize hipertensive	creşterea depozitelor, eliberarea dopaminei şi noradrenalinei
tiramină (în alimente, bere, vin)	crize hipertensive	inhibarea metabolizării tiraminei, creşterea eliberării de noradrenalină
Meprobamat cu:		
alcool — intoxicaţie cronică	scăderea efectelor sedative	creşterea metabolizării
— intoxicaţie acută	creşterea efectelor deprimante centrale	adiţie, scăderea metabolizării
Litiu cu:		
diuretice (cu excepţia d. antialdosteronice)	creşterea toxicităţii litiului	micşorarea excreţiei renale
haloperidol	creşterea toxicităţii haloperidolului	?
metildopa	creşterea toxicităţii litiului	?
Fenotiazine cu:		
alcool, anestezice generale, barbiturice şi alte hipnotice, opioide	creşterea efectelor deprimante centrale	sinergism
guanetidină	scăderea efectului antihipertensiv	blocarea captării guanetidinei în terminaţiile simpatice
levodopa	scăderea efectului levodopei	blocarea receptorilor dopaminergici
Salicilaţi cu:		
alcool	sîngerări digestive	adiţie
anticoagulante orale	creşterea efectului anticoagulant?	inhibarea funcţiilor plachetare
fenitoină	creşterea toxicităţii fenitoinei	deplasare de pe proteine
hipoglicemiante	creşterea efectului hipoglicemiant	deplasare de pe proteine, adiţie
metotrexat	creşterea toxicităţii metotrexatului	deplasare de pe proteine
probenecid	scăderea efectului uricozuric	?
spironolactonă	scăderea natriurezei	?

1	2	3
Simpatomimetice cu:		
antidepresive triciclice	crize hipertensive	inhibarea captării noradrenalinei
antihipertensive	scăderea efectului antihipertensiv	antagonism, inhibarea captării noradrenalinei în terminațiile simpatice
ciclopropan, halotan și alte anestezice halogenate	aritmii cardiace	adiție?
digitalice	aritmii cardiace	adiție
IMAO	crize hipertensive	creșterea depozitelor, eliberarea noradrenalinei
Tiroidă, hormoni tiroidieni cu:		
anticoagulante orale	creșterea efectului anticoagulant	creșterea catabolizării factorilor coagulării

arteriale. Hidralazina provoacă scădere tensională prin vasodilatație directă. dar aceasta determină o reacție simpatică cu tahicardie, creșterea secreției de renină și reținerea de sare și apă, care apar ca efecte nedorite, tinzînd să anuleze efectul antihipertensiv. Asocierea propranololului și diureticului adaugă un efect hipotensiv propriu acestor substanțe și combate tahicardia, hiperreninemia și retenția hidrosalină.

Alte situații de sinergism sau antagonism se datoresc unor modificări ale compoziției mediului intern, care schimbă reactivitatea tisulară. Diureticele, de exemplu, administrate în doze mari, potențează efectul tonicardiacelor asupra automatismului ectopic; consecutiv crește riscul aritmiilor, care pot îmbrăca forme grave. Fenomenul se explică prin hipokaliemia generată de diureza excesivă.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

* * * — Adverse interactions of drugs, *Medical Letter*, 1977, *19*, 2, 5; BIRKETT D. J., POND S. M. — Metabolic drug interactions, *Med. J. Austral.*, 1975, 1, 687; COHEN S. T., ARMSTRONG M. F. — Drug interactions, Ed. Williams Wilkins, Baltimore, 1974; CLUFF L. E., PETRIE J. C. — Clinical effects of interactions between drugs, *Excerpta Medica, Amsterdam*, 1974; GRAHAME-SMITH D. G. (sub red.) — Drug interactions, Ed. Macmillan, Londra, 1977; GRINGAUZ A. — Drugs, Ed. Mosby, St. Louis, 1978, p. 89—302; HARTSHORN E. A. — Handbook of drug interactions, Drug Intell. Publ., Hamilton (III), 1973; MANOLESCU EM., MANOLESCU A. — Implicații ale fenomenului de inducție enzimatică în practica pediatrică, *Produse Farmaceutice*, 1972, 5; PRESCOTT L. F. — Clinical important drug interactions, în „Drug treatment" (sub red. *Avery G. S.*), Adis Press, Sydney, 1978, p. 193—213; * * * Schémas pour l'administration intra-veineuse des médicaments, *Ars Medici*, 1977, *32*, 19, 1 545 și *Perspectives on Medicine in Society*, 1977, *1*, 30; STĂNESCU V., SAVOPOL E. — Incompatibilități medicamentoase, Ed. medicală, București, 1980; SWIDLER G. — Handbook of drug interaction. Ed. Wiley, New York, 1971.

7. INTRODUCEREA MEDICAMENTELOR NOI ÎN TERAPEUTICĂ, EVALUAREA EFICACITĂŢII ŞI SECURITĂŢII MEDICAMENTELOR

Creşterea considerabilă a numărului de substanţe cu perspective de utilizare terapeutică a pus, în mod acut, problema realizării unor studii riguroase la animalele de laborator şi la om. Probele pe care trebuie să le treacă un medicament nou sînt foarte severe. Actualmente din circa 100 de compuşi noi, experimentaţi pe animale, unul singur are şanse să ajungă la testarea clinică, iar din 45 de compuşi evaluaţi clinic, unul singur va ajunge, cu probabilitate, medicament. În plus, dintre cele 200—400 de preparate noi (medicamente unice sau asociaţii), introduse anual în circuitul farmaceutic pe plan mondial, puţine rezistă la proba timpului.

Reglementările oficiale, care în trecut se limitau la controlul calităţii preparatelor medicamentoase, cuprind actualmente referiri privind evaluarea preclinică şi clinică a medicamentului nou, ca şi urmărirea eficacităţii şi securităţii medicamentelor pe tot timpul folosirii lor. S-au dezvoltat metode de testare toxicologică şi de stabilire a raportului între beneficiul terapeutic şi riscul de reacţii adverse, a fost precizată metodologia studiului clinic controlat. Implicaţiile socio-economice ale problematicii medicamentului, necesitatea folosirii raţionale a mijloacelor chimice de profilaxie şi tratament preocupă astăzi nu numai specialiştii, ci întreaga colectivitate, fiind de domeniul politicii de stat. Interrelaţiile între producător (industria chimico-farmaceutică), cei care recomandă şi prepară (medici şi farmacişti) şi cei care folosesc medicamentul sînt armonizate pe linie de stat, astfel încît populaţia să dispună, în condiţii avantajoase, de preparate farmaceutice de calitate.

7.1. EVALUAREA PRECLINICĂ A MEDICAMENTELOR

Evaluarea preclinică, la animalele de laborator, se face folosind teste calitative, în vederea decelării acţiunilor farmacologice de interes şi teste cantitative, în vederea determinării potenţei şi toxicităţii prin mijlocirea relaţiilor doză-efect.

În faza de început se procedează la *screening-ul farmacologic* (de la termenul englez *to screen*=a trece prin sită), prin care se stabileşte dacă

CERCETĂRILE NECESARE PENTRU INTRODUCEREA ÎN TERAPEUTICĂ A UNUI MEDICAMENT NOU

SUBSTANŢA ACTIVĂ. *Cercetări experimentale la animale de laborator:* farmacodinamie, farmacotoxicologie (inclusiv teratogenitate, mutagenitate, canceroge-nează), farmacocinetică. *Cercetări fizico-chimice:* conţinut, proprietăţi fizico-chimice, identitate, puritate, stabilitate	→	MEDICAMENTUL FINIT. *Cercetări de farmacologie clinică şi terapeutică:* farmacodinamie, farmacocinetică, eficacitate terapeutică, reacţii adverse, interacţiuni. *Cercetări farmaceutice:* uniformitatea conţinutului, stabilitate
AUXILIARELE. *Cercetări experimentale la animale de laborator:* farmacodinamie, toxicologie (toxicitate acută, toxicitate a dozelor repetate, teratogenitate), efect asupra absorbţiei. *Cercetări fizico-chimice:* conţinut, proprietăţi fizico-chimice, identitate, puritate, stabilitate	→	
FORMA FARMACEUTICĂ. *Cercetări farmaceutice:* compatibilitate, eliberare, stabilitate, toleranţă, aspect şi palatibilitate etc.	→	
MATERIALUL PENTRU AMBALAJ. Teste microbiologice, compoziţie, puritate, compatibilitate farmaceutică şi cu uzul terapeutic	→	

compuşii de cercetat au sau nu anumite acţiuni. *Screening-ul simplu* constă în utilizarea a unul sau două teste simple, care permit descoperirea substanţelor ce au o anumită acţiune. Dacă se investighează o serie nouă de compuşi de origine naturală sau de sinteză, despre care nu există informaţii preliminare, se procedează la *screening-ul orb*. Această tehnică, care foloseşte baterii de teste simple, permite definirea rapidă şi economică, dar aproximativă, a profilului farmacologic general al substanţelor cercetate şi arată dacă acestea prezintă sau nu interes. Dacă se investighează o substanţă nouă de un anumit tip, sau se urmăresc anumite efecte farmacologice la o grupă de compuşi, este necesară efectuarea unui *screening programat*, cuprinzînd o baterie de teste relativ riguroase, orientate spre profilul farmacologic corespunzător; programul poate include şi metode semicantitative pentru cercetarea operativă a substanţelor care prezintă interes sau pentru compararea acestora cu medicamente cunoscute, ca şi teste indicative pentru reacţiile adverse potenţiale.

După terminarea *screening*-ului, substanţele cu perspective de utilizare terapeutică se supun unor *teste cantitative*. Prin acestea se determină relaţiile între doza sau concentraţia de medicament şi efectul farmacologic produs. Consecutiv este stabilită potenţa, eventual se compară potenţele a 2 sau mai multe substanţe. *Testele de toxicitate* constau în stabilirea toxicităţii acute, subacute şi cronice (inclusiv a riscului teratogen). Pentru stabilirea dozei letale se măsoară răspunsul cuantal corespunzător, înregistrînd procentajul de letalitate pentru diferite doze.

Pentru substanţele care prezintă interes se fac şi *cercetări farmacocinetice* orientativ, privind absorbţia, distribuirea, metabolizarea şi eliminarea din organism.

Reglementările din ţara noastră prevăd cercetări preclinice de farmacodinamie, farmacocinetică şi toxicologie. *Cercetările farmacodinamice* trebuie să evidenţieze efectele farmacodinamice asupra animalelor sănătoase (pe organismul întreg şi pe organe izolate), efectele farmacoterapeutice (pe modele patologice experimentale) şi să precizeze mecanismele de acţiune. *Cercetările farmacocinetice* au drept obiective determinarea concentraţiilor sanguine după doze unice, stabilirea vitezei şi proporţiei de absorbţie, măsurarea timpului de înjumătăţire plasmatic, cercetarea capacităţii de legare de proteinele serice şi a distribuirii în organism, a biotransformării (inclusiv inducţia enzimatică), a căilor şi vitezei de eliminare, a cineticii dozelor repetate, a relaţiilor concentraţie-acţiune. *Studiile toxicologice* au ca scop determinarea toxicităţii acute şi cronice, a toleranţei locale, a unor proprietăţi toxice speciale (alterarea capacităţii de reproducere, teratogenitatea, modificările perinatale, mutagenitatea, cancerogenitatea, dezvoltarea dependenţei — după caz). Pentru determinarea toxicităţii acute — DL 50 — se utilizează cel puţin 2—3 specii de animale de laborator (dintre care una nerozătoare), substanţa de cercetat administrîndu-se pe cel puţin 2 căi, dintre care una preconizată a fi folosită la om; animalele se observă timp de 7—14 zile. Toxicitatea cronică se determină numai pentru substanţele care s-au dovedit promiţătoare, în urma studiilor farmacodinamice şi de toxicitate acută. Se administrează 3 doze (cea mai mare reprezentînd jumătate din DL 50, cea mai mică 1/20 din DL 50), pe o durată cuprinsă între 2 săptămîni şi 6—12 luni, în funcţie de timpul de administrare, presupus în condiţii terapeutice, la om. Animalele se urmăresc la intervale de 1—3 zile, se efectuează periodic analize de laborator, iar la sfîrşit se face autopsia completă, cu examene histologice.

7.2. EVALUAREA CLINICĂ A MEDICAMENTELOR NOI

Datele obţinute la animalele de laborator permit orientarea cercetării la om, dînd indicaţii asupra dozajului, eficacităţii clinice, reacţiilor adverse şi indicelui terapeutic. Există însă deosebiri, care pot fi importante, în reactivitatea farmacodinamică şi comportarea farmacocinetică a omului, faţă de animale. Omul este caracterizat printr-un comportament complex, răspunsul la medicament fiind rezultanta unor interacţiuni complicate între medicament şi ţesut, individualitatea biochimică şi psihică, mediul înconjurător, inclusiv mediul social. În plus, patologia umană are particularităţi neîntîlnite la animale; efectele substanţelor medicamentoase asupra unor simptome ca greaţa, pruritul, anxietatea, depresiunea şi asupra majorităţii bolilor dermatologice sau neuropsihice nu pot fi evaluate decît în clinică. Dimensiunile omului şi capacitatea lui de a coopera fac din acesta un subiect deosebit de avantajos pentru cercetare, dar aspectele morale, legale, sociale şi economice, ca şi caracteristicile psihicului uman, impun limite planului experimental. Bolnavii nu reprezintă unităţi identice, bolile se dezvoltă pe terenuri variate, au vechime

diferită, sînt mai mult sau mai puțin complicate, au evoluții diverse, prognosticul lor poate fi benign sau grav. Toate acestea fac necesară folosirea, în cercetarea farmacologică la om, a unei metodologii specifice, deosebită de cea utilizată la toate celelalte specii animale.

Evaluarea clinică a medicamentului nou are caracter prospectiv și presupune o calificare prealabilă riguroasă. Planul cercetării pornește de la indicațiile furnizate de studiile făcute la animalele de laborator. Cercetarea la om se desfășoară în mai multe etape (sau faze), deosebite metodologic. Diferitele clasificări ale acestor etape, recomandate de O.M.S. sau prevăzute în reglementările oficiale ale diverselor țări, sînt în mare parte asemănătoare. În general se apreciază că planul nu trebuie să fie rigid, etapele fiind deseori întrepătrunse și făcînd apel la completări ale experimentării pe animale.

În țara noastră se prevăd 3 etape ale evaluării clinice, în vederea înregistrării și autorizării medicamentelor noi.

7.2.1. ETAPA I A EVALUĂRII CLINICE

Etapa I, de *farmacologie clinică umană,* constă în studierea activității biologice și a proprietăților farmacocinetice, în tatonarea dozelor active și a limitelor de securitate. Cercetarea se face pe un număr mic de voluntari sănătoși sau pe anumite categorii de bolnavi (cu stare generală bună, de preferință din categoria celor care ar putea beneficia de efectul medicamentului). Se exclud din lot femeile gravide, copiii, bătrînii, bolnavii cu insuficiență renală sau hepatică. Investigarea se face în condiții de spitalizare, cu cea mai mare prudență, de către sau sub supravegherea directă a unui farmacolog clinic. Se urmăresc eventualele fenomene toxice pe termen scurt, se începe studiul proprietăților farmacocinetice (absorbție, difuziune, concentrație plasmatică, timp de înjumătățire, metaboliți, excreție), sînt evaluate efectele farmacologice și mecanismul acestora, se stabilesc calea de administrare și intervalul dintre doze, care vor fi folosite în etapa a II-a.

Se începe prin administrarea de doze foarte mici (1/10 din DL 10 sau 1/3 din doza maximă suportată de specia animală cea mai sensibilă, sau mai puțin), care se cresc progresiv, la început repede, apoi lent (pe măsura apropierii de doza semnalată ca toxică pentru animalele de laborator). Fiecare experiență înregistrează un rezultat individual, trecerea la următoarea fiind dependentă de acesta. Fiecare parametru — doze, căi de administrare, interval între doze, forme farmaceutice etc. — se evaluează asupra 3—6 persoane.

7.2.2. ETAPA A II-A A EVALUĂRII CLINICE

Etapa a II-a constă în *primele încercări terapeutice*. Cercetarea urmărește confirmarea efectului farmacologic presupus ca util, la bolnavi al căror diagnostic pretează la aceasta — de exemplu reumatici pentru efectul antiinflamator, bolnavi cu dureri postoperatorii pentru efectul analgezic, bolnavi cu hipertensiune arterială esențială pentru efectul

antihipertensiv etc. Sînt studiate relațiile doză-efect, respectiv se tatonează dozele optimale în tratament de scurtă durată, ca și desfășurarea efectului în timp. Sînt continuate investigațiile de farmacocinetică clinică, urmărind relația între efect și concentrațiile plasmatice, cinetica dozelor multiple, modificarea cineticii de către diferite stări patologice. Se consemnează eventualele reacții adverse, încercînd evaluarea raportului beneficiu/risc terapeutic. De asemenea se urmăresc interacțiunile medicamentoase de presupus.

Studiul se efectuează pe loturi omogene de bolnavi, de preferință spitalizați. Numărul subiecților necesari este relativ mic (12—50); el poate fi stabilit pe parcurs, pe măsura înregistrării rezultatelor pozitive, pentru a evalua un anumit grad de eficacitate, cu o anumită precizie (se folosesc tabele speciale). Cercetarea necesită colaborarea farmacologilor, clinicienilor și a unui statistician. Criteriile de apreciere trebuie să aibă, în măsura posibilului, un caracter obiectiv.

7.2.3. ETAPA A III-A A EVALUĂRII CLINICE, STUDIUL TERAPEUTIC CONTROLAT

Etapa a III-a constă în *studiul terapeutic controlat,* adică în evaluarea comparativă a eficacității și securității medicamentului, care a trecut, cu succes, probele primelor 2 etape.

Studiul controlat implică comparația simultană a substanței de cercetat cu o altă substanță, placebo sau medicament de referință. În acest fel poate fi stabilită ponderea reală a factorilor farmacologici urmăriți și aceea a unor factori neesențiali, întîmplători, care pot influența, interferînd rezultatele.

TABELUL XXXV

STUDIUL TERAPEUTIC CONTROLAT — ELEMENTE DE PROTOCOL

Studiul terapeutic controlat: evaluarea comparativă a eficacității și securității unui medicament.

1. *Obiectivele evaluării:* dacă medicamentul este eficace, care este eficacitatea comparativ cu alte medicamente cunoscute, incidența reacțiilor adverse.
2. *Tipul de studiu:* comparație cu un placebo sau medicament de referință, deschis sau orb (simplu sau dublu-orb).
3. *Bolnavii de cercetat:* criteriile de includere și excludere din cercetare; numărul necesar.
4. *Repartizarea bolnavilor:* loturi comparative, perechi potrivite, încrucișare, studiu secvențial; randomizare.
5. *Indicii folosiți:* indici subiectivi și obiectivi, cuantificare, înregistrare în timp.
6. *Modul de înregistrare și raportare a rezultatelor:* fișe-tip de raportare.
7. *Modalitățile de prelucrare statistică.*
8. *Organizarea generală a cercetării.*

Abordarea cercetării clinice controlate presupune formarea unui colectiv, care să cuprindă un farmacolog, clinicianul de specialitatea corespunzătoare și un statistician. Aceștia stabilesc un plan foarte precis al cercetării, operațiune indispensabilă, care marchează, încă înainte de începerea investigării, calitatea acesteia.

Pentru ca o comparație să fie corectă, bolnavii cuprinși în studiu trebuie să fie, în limitele posibilului, similari (deci comparabili). Aceasta obligă la stabilirea prealabilă a *criteriilor de admitere și de excludere* din studiu. Primul element care trebuie precizat este boala tratată, definind exact entitatea nosologică, stabilind, cînd este cazul, condiții de etiologie, durată a afecțiunii, tip anatomopatologic, imagine radiologică, prezența unui germen etc. De asemenea trebuie avute în vedere toate variabilele cunoscute — vîrstă, sex etc. — care pot influența rezultatele dacă sînt repartizate inegal. Criteriile de excludere din lot trebuie să fie riguroase, deși nu excesiv de severe (pentru a nu micșora prea mult numărul bolnavilor). Este necesar să se acorde o atenție mare contraindicațiilor tratamentului propus. O condiție importantă este aceea ca bolnavii să colaboreze cu medicul, altfel rezultatele nu vor fi corecte. Neselecționarea judicioasă viciază rezultatele, le face nereproductibile, face ca un număr mare de bolnavi să iasă din lot pe parcursul cercetării.

În planificarea studiului controlat trebuie stabiliți *termenii comparației*. Bolnavii martor pot primi un placebo sau un medicament de referință. Compararea cu un *placebo* este indicată atunci cînd substanța cercetată are o activitate moderată sau slabă sau/și cînd lipsesc criterii obiective de apreciere a eficacității — de exemplu, în cazul tranchilizantelor sau al antianginoaselor. Cînd medicamentul investigat este foarte activ, cînd există criterii obiective de apreciere a eficacității, utilizarea pentru comparație a placebo-ului nu este recomandabilă. Trebuie avute în vedere și limitările de ordin etic în folosirea substanțelor inactive: bolile grave, situațiile acute care primejduiesc viața, afecțiunile care impun tratament medicamentos continuu, cele care nu permit lipsirea bolnavilor de o medicație eficace.

Atunci cînd studiul controlat urmărește răspunsul la întrebarea dacă substanța cercetată este mai eficace sau nu decît alte modalități terapeutice existente, ca și ori de cîte ori nu este recomandabilă utilizarea placebo-ului, comparația se face cu un *medicament de referință*, ales dintre substanțele bine cunoscute ca eficace în situația clinică respectivă. Medicamentul de referință trebuie să corespundă efectului urmărit și să fie asemănător substanței noi investigate, în acest fel comparația fiind validă și adecvată.

Comparația între substanța de cercetat, pe de o parte, și placebo sau medicamentul de referință, pe de altă parte, se poate face *deschis*, *simplu-orb* sau *dublu-orb*. În studiul deschis bolnavii și medicul cunosc tratamentele administrate. Metodele oarbe se folosesc atunci cînd probabilitatea interferențelor de ordin psihologic este mare. În studiul simplu-orb medicul cunoaște identitatea celor două (sau mai multe tipuri de tratament), dar bolnavii nu o cunosc. Studiul dublu-orb prevede ca nici bolnavii, nici medicul curant, să nu cunoască identitatea tratamentelor, care sînt repartizate de o a treia persoană, de obicei farmacologul. Metoda

dublu-orb anulează factorul de eroare derivat din componenta de efect placebo, eventualele influenţe de ordin psihic fiind distribuite în mod egal între loturile de cercetare.

O importanţă deosebită pentru corectitudinea comparaţiei o are *distribuirea bolnavilor* în loturile de cercetare, astfel încît acestea să fie cît mai asemănătoare. Pentru aceasta este necesară repartizarea egală a variabilelor, nu numai a celor cunoscute, ci şi a celor necunoscute (inclusiv variaţia biologică), care ar putea influenţa rezultatele. Distribuirea uniformă poate fi asigurată numai prin *randomizare,* adică prin stabilirea întîmplătoare, încă înaintea începerii experimentării, a repartizării fiecărui bolnav într-un lot sau altul. Randomizarea se face prin tragere la sorţi, sau prin folosirea unor tabele de numere întîmplătoare. Fiecare dintre persoanele cuprinse în studiu este numerotată şi repartizată dinainte unui tip de tratament, primind medicaţia corespunzătoare numărului respectiv. Codul randomizării trebuie să rămînă secret pînă la prelucrarea finală a rezultatelor.

Proiectul de experimentare trebuie să precizeze *tipul de organizare a loturilor de cercetare:* perechi potrivite, grupe comparative, încrucişare, cercetare secvenţială. *Perechile potrivite* se obţin prin cuplarea a cîte doi bolnavi, astfel încît fiecare pereche, ale cărei unităţi primesc unul sau altul din tratamente, să cuprindă bolnavi cît mai asemănători (ca sex, vîrstă, formă de boală etc.). Dezavantajul acestei metode constă în faptul că bolnavii nu pot fi perfect identici; de asemenea este dificil de a forma perechi potrivite atunci cînd bolnavii nu sînt de la început la dispoziţia cercetătorului. *Grupurile comparative,* destinate celor două (sau mai multe) tratamente, sînt mai uşor de realizat. Numărul bolnavilor trebuie să fie suficient de mare pentru a asigura repartizarea egală a variabilelor necunoscute între grupe. *Încrucişarea* constă în administrarea tratamentelor alternativ, aceluiaşi bolnav, care primeşte de exemplu substanţa A apoi B, încrucişat cu un alt bolnav, care primeşte cele două substanţe în altă succesiune — respectiv B, A. În aceste condiţii fiecare bolnav este propriul său martor, ceea ce este deosebit de avantajos. Eventualele interacţiuni între cele 2 medicamente, ca şi influenţele psihice reziduale, pot fi evitate prin intercalarea unei pauze de cîteva zile (sau mai mult, după caz) între tratamente. Tipul încrucişat de proiect experimental poate fi aplicat numai în acele boli în care simptomele revin la valoarea lor iniţială după terminarea administrării fiecărui tratament. În cazul *investigării secvenţiale,* numărul bolnavilor nu este stabilit de la început, cercetarea fiind continuată pînă cînd rezultatele devin concludente. Se stabileşte un criteriu de apreciere comparativă de tip preferenţial. Observaţiile se fac împerecheat, marcînd de fiecare dată superioritatea unuia sau celuilalt dintre tratamente. Un tip special de înregistrare grafică a preferinţelor permite oprirea studiului atunci cînd se poate afirma, cu un anumit grad de semnificaţie statistică, că unul dintre tratamente este superior celuilalt, sau că acestea nu se deosebesc între ele.

Criteriile de apreciere a eficacităţii sau a reacţiilor adverse trebuie stabilite precis înainte de începerea cercetării. Este necesar ca, în măsura posibilităţii, pe lîngă indicii subiectivi, să fie aleşi indici obiectivi, cuantificabili, care să permută exprimarea cifrică şi evaluarea statistică. Modalităţile de măsurare, riguros standardizate, trebuie să fie fidele, stabile

în timp, sensibile și valide. Măsurarea trebuie făcută mereu de către aceeași persoană, pentru a evita variațiile interpersonale, care pot fi uneori considerabile. Cînd bolnavii trebuie să răspundă la o întrebare, aceasta se formulează într-un mod standard, pentru a evita influențele subiective.

Măsurarea și *înregistrarea rezultatelor* se face la termene dinainte stabilite. Rezultatele se trec pe *fișe-tip*. În final, datele se prelucrează statistic, stabilindu-se semnificația diferențelor care există între tratamente.

7.2.4. CONDIȚIILE ETICE ALE EXPERIMENTĂRII CLINICE

Privită sub aspect etic, investigarea clinică a medicamentelor se face spre beneficiul bolnavilor cuprinși în cercetare și/sau spre beneficiul ulterior al multor altor bolnavi, care vor avea la dispoziție modalități eficace de tratament.

În toate fazele sale de desfășurare, cercetarea de farmacologie clinică trebuie condusă după reguli etice stricte, cu toate precauțiile medico-legale de rigoare. *Codul de la Nürenberg*, statuat după cel de-al doilea război mondial (cu ocazia judecării unor medici naziști, criminali de război), prevede două condiții principale pentru experimentare: consimțămîntul bolnavului și lipsa de nocivitate a tratamentului.

Declarația Adunării Medicale Mondiale (Helsinki, 1964, Tokyo, 1975) cuprinde o serie de prevederi cu caracter etic (dar fără valoare legală), privind cercetarea biomedicală efectuată asupra omului. În această declarație se arată:

I. PRINCIPII DE BAZĂ

1. Cercetarea bio-medicală efectuată asupra ființelor umane trebuie să fie conformă principiilor științifice general recunoscute și trebuie să se bazeze pe o experimentare realizată în laborator și asupra animalului, executată în mod adecvat, ca și pe o cunoaștere aprofundată a literaturii științifice.

2. Proiectul și execuția fiecărei faze a experimentării efectuate asupra ființei umane trebuie să fie clar definite într-un protocol experimental, care trebuie supus unui comitet independent, desemnat special în acest scop, pentru avizare și sfaturi.

3. Experiența asupra ființei umane trebuie efectuată de către persoane calificate din punct de vedere științific și sub supravegherea unui clinician competent. Responsabilitatea față de subiectul experimentării trebuie să revină întotdeauna unei persoane calificate din punct de vedere medical și nu poate reveni niciodată subiectului însuși, chiar dacă și-a dat consimțămîntul.

4. Experiența nu poate fi încercată în mod legitim decît dacă importanța scopului urmărit este în raport cu riscul suportat de către subiect.

5. Înainte de a întreprinde o experiență este necesară evaluarea îngrijită a riscurilor și avantajelor previzibile pentru subiect și pentru alții.

Interesele subiectului trebuie să prevaleze întotdeauna față de cele ale științei sau ale societății.

6. Dreptul subiectului de a-și ocroti integritatea și viața particulară trebuie întotdeauna respectat. Trebuie luate toate precauțiile pentru a reduce repercusiunile studiului asupra integrității fizice și mintale a subiectului sau asupra responsabilității sale.

7. Un medic nu trebuie să întreprindă un proiect de cercetare decît dacă apreciază că este în măsură să prevină riscurile potențiale. Un medic trebuie să oprească experiența dacă riscurile ajung să depășească beneficiile scontate.

8. În legătură cu publicarea rezultatelor cercetării, medicul trebuie să vegheze pentru ca exactitatea rezultatelor să nu fie afectată. Rapoartele asupra unei experimentări care nu este conformă principiilor enunțate în această declarație nu trebuie publicate.

9. În cazul oricărei cercetări asupra omului, subiectul eventual va fi informat în mod potrivit asupra obiectivelor, metodelor, beneficiilor scontate, ca și asupra riscurilor potențiale ale studiului și neplăcerilor care ar putea rezulta pentru el. El va trebui de asemenea informat că este liber să revină asupra consimțămîntului oricînd. Medicul va trebui să obțină consimțămîntul liber și informat al subiectului, de preferință în scris.

10. Atunci cînd solicită consimțămîntul informat al subiectului asupra proiectului de cercetare, medicul va trebui să ia precauții particulare dacă subiectul se găsește, față de el, într-o situație de dependență, sau dacă își dă consimțămîntul fiind constrîns. În acest caz este preferabilă solicitarea consimțămîntului de către un medic neangajat în experiența respectivă și care să fie complet străin relației medic-subiect.

11. În caz de incapacitate legală și mai ales dacă este vorba de un minor, consimțămîntul va trebui solicitat reprezentantului legal, ținînd seama de legislațiile naționale. În cazul cînd o incapacitate fizică sau mintală face imposibilă obținerea unui consimțămînt informat, autorizația rudelor apropiate responsabile înlocuiește, sub aceeași rezervă, pe aceea a subiectului.

12. Protocolul cercetării va trebui să cuprindă întotdeauna o declarație privind considerațiile etice implicate în această cercetare și va trebui să indice că principiile enunțate în declarație sînt respectate.

II. CERCETAREA MEDICALĂ ASOCIATĂ CU ÎNGRIJIRILE MEDICALE (cercetarea clinică)

1. Atunci cînd tratează un bolnav, medicul trebuie să fie liber să recurgă la o metodă nouă de diagnostic sau terapeutică dacă consideră că aceasta oferă o speranță de salvare a vieții, restabilirea sănătății sau ușurarea suferințelor bolnavului.

2. Medicul va trebui să cîntărească avantajele potențiale a unei metode noi în raport cu metodele curente de diagnostic și de terapeutică, cele mai bune.

3. În cazul oricărui studiu clinic — cu sau fără grup martor — bolnavul va trebui să beneficieze de cele mai bune mijloace diagnostice și terapeutice disponibile.

4. Refuzul bolnavului de a participa la un studiu nu va trebui, în nici un caz, să afecteze relațiile existente între medic și bolnav.

5. Dacă medicul consideră că este esențial să nu ceară consimțămîntul informat al subiectului, motivele specifice ale acestei propuneri vor trebui cuprinse în protocolul de experimentare avut în vedere, transmis în prealabil unui comitet independent, după procedura prevăzută mai sus (I, 2).

6. Medicul nu poate asocia cercetarea bio-medicală cu îngrijirile medicale, în vederea obținerii de cunoștințe medicale noi, decît în măsura în care această cercetare bio-medicală este justificată printr-o utilitate diagnostică sau terapeutică potențială față de bolnav.

În țara noastră *„Legea privind asigurarea sănătății populației"* cuprinde un capitol asupra cercetării științifice medicale, al cărui conținut dovedește o înaltă ținută etică. Se prevede că cercetarea medicală are drept obiective aprofundarea cunoașterii fenomenelor biologice legate de adaptarea omului la viața modernă, prevenirea îmbolnăvirilor, frînarea proceselor degenerative ale organismului, prelungirea duratei vieții și a perioadei de activitate a omului, aplicarea de noi metode și tehnici de diagnostic, tratament și recuperare, utilizarea intensivă a resurselor indigene, a plantelor medicinale, a factorilor naturali de cură. Aceste obiective și implicațiile lor etice evidențiază poziția umanistă a politicii noastre sanitare.

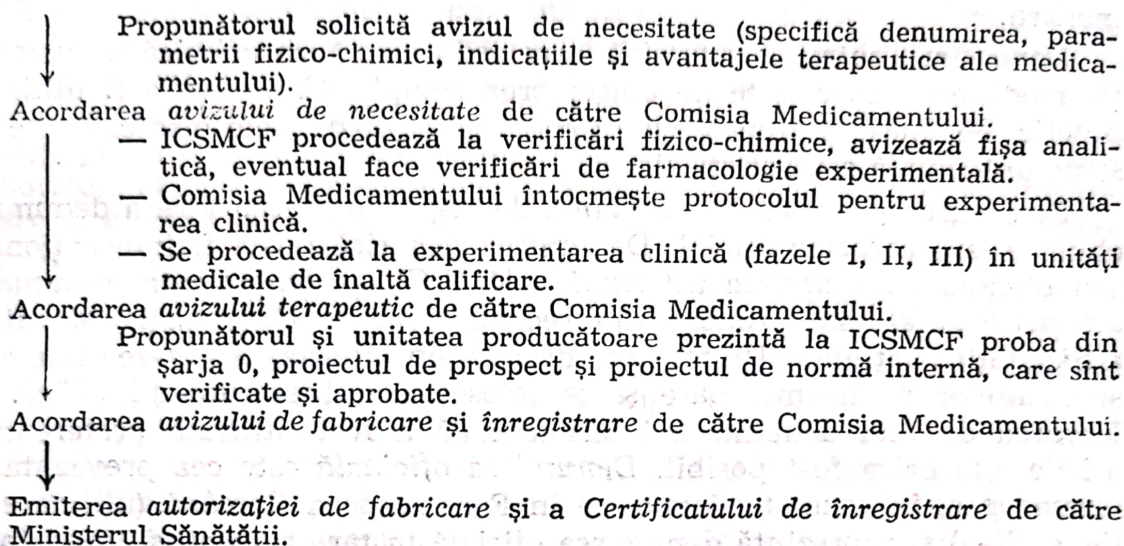
7.2.5. REGLEMENTĂRILE PRIVIND INTRODUCEREA MEDICAMENTELOR NOI

Medicamentele noi (originale sau reproduse), asociațiile medicamentoase noi, ca și medicamentele în forme farmaceutice noi, pot fi introduse în terapeutică numai după înregistrarea oficială și autorizarea fabricării. Pentru aceasta, conform reglementărilor din țara noastră, este obligatorie obținerea — în etape — a avizului de necesitate, avizului terapeutic și avizului de fabricare și înregistrare.

În cazul medicamentelor noi, originale, cererea pentru *avizul de necesitate* se adresează, de către propunător, *Comisiei Medicamentului* (care este un organ de lucru al Ministerului Sănătății). Această cerere trebuie să cuprindă: denumirea medicamentului, parametrii fizico-chimici care îl caracterizează, indicațiile și avantajele terapeutice. Avizul de necesitate odată acordat, se solicită propunătorului probele necesare verificărilor și completarea documentației (inclusiv o fișă analitică). *Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului și Cercetări Farmaceutice* (ICSMCF) procedează la controlul complex de laborator și avizează fișa analitică, eventual efectuează verificări farmacologice și toxicologice la animale de laborator (atunci cînd experimentările propunătorului nu sînt concludente). Dacă rezultatele verificărilor sînt corespunzătoare, Comisia Medicamentului întocmește protocolul pentru experimentarea clinică, care se efectuează în unități sanitare de înaltă calificare, indicate în acest scop.

TABELUL XXXVI

ETAPELE PE CARE TREBUIE SĂ LE PARCURGĂ UN MEDICAMENT NOU PENTRU A FI INTRODUS ÎN TERAPEUTICĂ (CONFORM REGLEMENTĂRILOR DIN ȚARA NOASTRĂ)



↓ Propunătorul solicită avizul de necesitate (specifică denumirea, parametrii fizico-chimici, indicațiile și avantajele terapeutice ale medicamentului).

Acordarea *avizului de necesitate* de către Comisia Medicamentului.

↓
- — ICSMCF procedează la verificări fizico-chimice, avizează fișa analitică, eventual face verificări de farmacologie experimentală.
- — Comisia Medicamentului întocmește protocolul pentru experimentarea clinică.
- — Se procedează la experimentarea clinică (fazele I, II, III) în unități medicale de înaltă calificare.

Acordarea *avizului terapeutic* de către Comisia Medicamentului.

↓ Propunătorul și unitatea producătoare prezintă la ICSMCF proba din șarja 0, proiectul de prospect și proiectul de normă internă, care sînt verificate și aprobate.

Acordarea *avizului de fabricare* și *înregistrare* de către Comisia Medicamentului.

↓

Emiterea *autorizației de fabricare* și a *Certificatului de înregistrare* de către Ministerul Sănătății.

Avizul terapeutic se acordă de către Comisia Medicamentului pe baza rezultatelor favorabile ale evaluării clinice. În continuare, propunătorul, împreună cu unitatea producătoare, prezintă probe din șarja 0, proiectul de prospect și proiectul de normă internă a medicamentului, care sînt verificate de către ICSMCF. Dacă rezultatele verificărilor sînt bune și norma internă este redată în forma finală, Comisia Medicamentului acordă *avizul de fabricare și înregistrare,* iar Ministerul Sănătății emite *autorizația de fabricare* și *certificatul de înregistrare,* pe care le trimite unității producătoare.

Pentru reproduceri, asocieri medicamentoase și medicamente în forme farmaceutice noi, experimentarea farmacologică preclinică și cercetările clinice se efectuează facultativ, la aprecierea Comisiei Medicamentului

Medicamentele străine, cunoscute și înregistrate în țara de origine, sînt avizate de Comisia Medicamentului pe baza documentației firmelor producătoare, verificate în laboratoarele ICSMCF și experimentate clinic. Produsele aflate în stadiu de cercetare în țara de origine se studiază în același mod ca substanțele originale românești. *Certificatul de înregistrare* este emis de Ministerul Sănătății în urma documentației alcătuite de Comisia medicamentului.

Ministerul Sănătății poate hotărî suspendarea temporară a certificatului de înregistrare a medicamentelor, dacă parametrii din dosarul produsului aprobat inițial au fost schimbați. De asemenea poate dispune radierea și anularea certificatului de înregistrare cînd medicamentul a fost depășit de progresele terapeutice, are eficacitate necorespunzătoare, nu corespunde parametrilor de calitate, prezintă un bilanț beneficiu-risc necorespunzător, sau cînd producătorul solicită oprirea fabricării (după caz).

7.2.6. NOMENCLATURA MEDICAMENTELOR

Nomenclatura medicamentelor, prin complexitatea ei formală, oglindește complexitatea problemelor de fond pe care le ridică medicamentul modern.

Denumirea chimică sistemică, care redă structura chimică a substanței medicamentoase, este de obicei prea complicată pentru a fi utilizată practic. Se folosesc numele chimice numai pentru unele medicamente cu structură simplă sau relativ simplă.

Denumirea *generică* sau *comună,* de regulă o prescurtare a denumirii chimice, are caracter oficial. Denumirea generică poate fi internațională sau oficinală. *Denumirea internațională (DCI — denominatio communis internationalis)* este propusă sau recomandată de Organizația Mondială a Sănătății (Națiunile Unite). Are drept scop internaționalizarea numelor substanțelor medicamentoase și se folosește în literatura științifică. În lucrarea de față denumirea internațională a fost utilizată preferențial, ori de cîte ori a fost posibil. *Denumirea oficinală* este cea prevăzută în farmacopee, în cazul țării noastre în Farmacopeea Română (ultima ediție, a IX-a) și reprezintă denumirea oficială în țara respectivă, fiind folosită în farmacie și pentru prescripția magistrală. În Farmacopeea Română multe denumiri corespund celor internaționale. Există și denumiri oficiale care nu figurează în farmacopee, fiind utilizate, în anumite țări, pentru medicamentele aprobate de către comitete de stat, special constituite.

Denumirea comercială sau *înregistrată* (se notează cu indicativul®) este stabilită de firma sau fabrica care a preparat medicamentele și este considerată ca o garanție a calității acestuia. Ea se referă la medicament în forma lui finală, care cuprinde substanța sau substanțele active, prezentate într-o anumită formă farmaceutică. Numele comerciale sînt larg răspîndite și se întrebuințează curent în prescripție. Ele sînt de regulă simple și ușor de memorat, dar nu întotdeauna adecvate, putînd preta la confuzii, chiar la greșeli terapeutice. Numărul mare al denumirilor comerciale străine reprezintă astăzi o dificultate serioasă pentru cunoașterea și recunoașterea medicamentelor. Un exemplu ilustrativ este acidul acetilsalicilic, care figurează în aproape 200 de denumiri comerciale.

7.3. STUDIUL ȘI SUPRAVEGHEREA MEDICAMENTELOR DUPĂ INTRODUCEREA ÎN TERAPEUTICĂ

Medicamentele, odată introduse în terapeutică, intră în folosința largă, care permite asamblarea unui număr mare de informații privind eficacitatea terapeutică reală, indicațiile, efectele secundare, interacțiunile medicamentoase. În fapt evaluarea clinică, începută înaintea introducerii în terapeutică, se prelungește pe tot parcursul utilizării în practica clinică, alcătuind o ultimă etapă de studiu a medicamentului — *etapa a IV-a.*

7.3.1. PRECIZĂRILE PRIVIND PROPRIETĂȚILE TERAPEUTICE

Numărul mare de observații clinice simple, în condițiile concrete ale practicii medicale, permite extragerea unor fapte reale, cu valoare științifică, care consolidează datele obținute în cursul evaluării mai riguroase, dar cu un oarecare caracter de artificialitate, care caracterizează investigarea dinaintea autorizării medicamentului. Observațiile clinice pot evidenția proprietăți terapeutice originale: exemple sînt proprietățile antiagregante plachetare ale acidului acetilsalicilic, sulfinpirazonei și dipiridamolului, efectul imunomodulator al levamisolului, efectul antihipertensiv al blocantelor beta-adrenergice, care au fost descoperite întîmplător. De asemenea, cercetări clinico-biologice aduc precizări asupra folosirii în condițiile anumitor stări patologice, asupra particularităților de reacție individuală, asupra mecanismului efectelor terapeutice, ca și asupra unor interacțiuni medicamentoase. În ultimii ani au fost inițiate studii controlate cooperative, pe termen lung, cuprinzînd un număr mare de bolnavi, în vederea precizării eficacității comparative a diferitelor medicamente (sau altor tratamente) în profilaxia și tratamentul unor boli de mare importanță socială — diabet, ateroscleroză și accidentele vasculare consecutive etc. Asemenea cercetări, foarte pretențioase și costisitoare, au avut rezultate interesante, dar au suscitat numeroase controverse, generate mai ales de dificultăți de ordin metodologic.

7.3.2. EVIDENȚIEREA ȘI SUPRAVEGHEREA REACȚIILOR ADVERSE, FARMACOVIGILENȚA

Evaluarea clinică înaintea autorizării medicamentelor noi nu poate rezolva întru totul problema reacțiilor adverse la om, pe de o parte datorită numărului limitat de bolnavi studiați, pe de alta datorită timpului relativ scurt al cercetării. De aceea, reacțiile adverse rare sau cele tardive rămîn, de cele mai multe ori, necunoscute la introducerea unui medicament nou în terapeutică. De aici necesitatea monitorizării reacțiilor adverse pe tot timpul folosirii medicamentelor.

Farmacovigilența, acțiune cu caracter internațional inițiată de O.M.S., are drept scop obținerea de indicații sistematice asupra legăturilor de cauzalitate probabile între medicamente și reacțiile adverse, într-o populație. Principalele obiective constau în: decelarea precoce a reacțiilor adverse grave și neașteptate datorită medicamentelor noi, stabilirea frecvenței și gravității reacțiilor adverse, respectiv a riscului terapeutic, studierea mecanismelor și consecințelor reacțiilor adverse, avizarea tehnică prin comisii de experți a măsurilor și reglementărilor necesare, informarea și formarea în domeniul reacțiilor adverse.

O primă modalitate de cunoaștere a reacțiilor adverse constă în comunicarea spontană a acestora. Această *farmacovigilență neorganizată* poate fi importantă prin caracterul de semnal al comunicărilor, dar observațiile sînt de multe ori imprecise, chiar inexacte.

FIȘA OFICIALĂ PE CARE SE FACE NOTIFICAREA REACȚIILOR ADVERSE DE CĂTRE MEDICII PRACTICIENI

MINISTERUL SĂNĂTĂȚII

FIȘA DE REACȚII ADVERSE[1]

1.1. Unitatea sanitară ....
....
1.2. Serviciul ....
1.3. Medic[2] ....
....
2.1. Pacientul ....
(numele și prenumele)
2.2. Vîrsta .... 2.3. Sexul[3] ....
2.4. Greutatea ....
2.5. Starea fiziologică[4] ....
2.6. Diagnosticul bolii[5] ....
....
....
2.7. Nr. foii de observație ....

3.1. Medicamentul (suspectat)[6] ....
3.2. Forma administrată ....
3.3. Calea de administrare ....
3.4. Regimul de dozaj ....
.... o dată .... în 24 de ore.
3.5. Durata administrării (de cînd, cît și cum) ....
....
3.6. Asocieri de medicamente (care, în ce doze și cît timp)[7] ....
....
....
....

REACȚIA ADVERSĂ

4.1. Data observației și a debutului ....
4.2. Unde a apărut?[8] ....
4.3. Localizarea reacției[9] ....
4.4. S-a mai produs la acest medicament sau alt medicament cu structură asemănătoare? ....
4.5. Modificarea reacției la oprirea medicamentului ....
....
4.6. Tratamente anterioare cu același medicament (cînd și cît) ....
....
4.7. Scurtă descriere a reacției[10] ....
....
4.8. Cercetări de laborator (în legătură cu reacția) ....
....
4.9. Evoluția și terminarea reacției ....
....
4.10. Diagnosticul clinic al reacției ....
....
4.11. Tipul de reacție[11] ....
4.12. Alte observații ....
....
....

Întocmit de medicul ....

Data ....

5.1. Validarea de către Centrul de referință ....

Medicul ....

Data ....

[1] Numai pentru substanţa-medicament în doze terapeutice (se exclud toxicele efective, alimentele alterate etc.)
[2] Care a făcut observaţia.
[3] M sau F.
[4] Gravidă (a cîta sarcină, perioadă menstruală sau premenstruală), menopauză (de cîţi ani); convalescenţă; postoperator (a cîta zi); anestezie etc.
[5] Diagnostic complet (de ex.: insuficienţă cardiacă; bronşită cronică; emfizem pulmonar; diabet zaharat etc.).
[6] Denumirea de pe ambalaj, firma (sau fabrica), seria, data fabricării şi/sau expirării.
[7] Se vor enumera toate asocierile făcute.
[8] În spital, policlinică, la domiciliu, la locul de muncă etc.
[9] Se va menţiona, codificat, după cum urmează:

C — cutanată	CV — cardiovasculară	E — endocrină
R — respiratoare	Rn — renală	Hp — hepatică
GI — gastro-intestinală	N — neurologică	G — generalizată
Hm — hematologică	P — psihică	D — diverse alte localizări cu specificarea lor)

[10] Debut, tablou clinic, gravitate, durata etc.
[11] a) *Reacţie alergică* (diferită de acţiunea farmacologică a medicamentului, apare la cel puţin 5—7 zile după prima expunere la medicament, nu depinde de doză şi reapare la readministrarea medicamentului respectiv sau al altora înrudite structural).
b) *Reacţie toxică* (tulburare funcţională sau morfologică, prin acţiune nocivă directă a medicamentului asupra diferitelor ţesuturi şi organe; de obicei apare după administrări repetate).
c) *Dependenţă psihică* (necesitatea imperioasă de administrare periodică a unui medicament, nemotivată de boală).
d) *Dependenţă fizică* (necesitatea imperioasă de administrare periodică a unui medicament, nemotivată de boală, şi la a cărui suprimare apare sindromul de abstinenţă).
e) *Intoleranţă* (reacţie diferită de acţiunea farmacologică a medicamentului, care apare la prima administrare).
f) *Toleranţă acută* = *tahifilaxie* (diminuarea efectului terapeutic al medicamentului la repetarea sa în cursul unei zile).
g) *Toleranţă cronică* = *obişnuinţă* (diminuarea efectului terapeutic al medicamentului la repetarea administrării timp îndelungat).

Farmacovigilenţa structurată urmăreşte ştiinţific, într-un cadru organizat, reacţiile adverse la medicamentele în uz. În mod obişnuit sînt luate în consideraţie efectele nedorite apărute la dozele obişnuite, care necesită un tratament, impun micşorarea dozelor, eventual oprirea medicaţiei sau prefigurează un risc la reluarea acesteia. Relaţia cauzală medicament-reacţie adversă poate fi stabilită considerînd coincidenţa în timp, dispariţia la oprirea administrării medicamentului, reproducerea la reluarea administrării (aceasta este uneori periculoasă), ca şi unele examene biologice (de exemplu, prezenţa anticorpilor specifici în cazul reacţiilor alergice). Uneori sînt necesare studii controlate pentru a aprecia specificitatea, excluzînd componenta psihologică de tip *nocebo*.

Farmacovigilenţa structurată poate avea caracter extensiv sau intensiv. *Farmacovigilenţa extensivă* înregistrează toate reacţiile adverse, notificate în mod voluntar de către medici, pe măsura apariţiei lor, în condiţiile folosirii obişnuite. Comunicările sînt însă reduse numeric şi alea-

torii, ceea ce le conferă un caracter ipotetic. *Farmacovigilența intensivă* folosește tehnici de epidemiologie analitică, urmărind în mod sistematic reacțiile adverse de un anumit tip, într-o anumită populație sau pentru un anumit medicament. Anchetele etiologice se efectuează, de regulă, în condiții de spitalizare. Ele pot fi *prospective* cînd se urmărește apariția eventuală a reacției adverse la bolnavii sub tratament (de exemplu, apariția ulcerului la bolnavii cărora li se administrează fenilbutazonă) sau *retrospective,* cînd se investighează dacă bolnavii cu starea patologică suspectată ca reacție adversă au primit un anumit medicament (de exemplu, dacă ulceroșii au fost tratați în prealabil cu fenilbutazonă).

Pe plan organizatoric există un *Centru Mondial de Farmacovigilență* al O.M.S. și *Centre Naționale.* La noi în țară acțiunile de farmacovigilență sînt coordonate și îndrumate de *Comisia Medicamentului,* informînd specialiștii asupra acestora și luînd măsurile care se impun. În teritoriu funcționează *Colective de referință,* în cadrul Institutelor de medicină și farmacie și *Nuclee de farmacovigilență* în cadrul unităților sanitare. Notificarea reacțiilor adverse se face de către medici și practicieni pe o fișă tip — *fișa de reacții adverse.*

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BAICU G. — Probleme actuale ale informării științifice în domeniul farmaciei și medicamentului, *Practica Farm.,* 1970, 3, 125; BECKETT A. H. — Prescribing and the regulation of formulation, *Post. Grad. Med. J.,* 1974, *50,* 125; COX M. — Structuring the therapeutic process, Pergamon Press, Oxford, 1978; DANGOUMAU J. — Pharmacovigilence, în „Pharmacologie Clinique", (sub red. GIROUD J. P.), vol. 1, Exp. Sci. Française, Paris, 1978, p. 198—216; DUMITRESCU S. — Rolul farmacologiei experimentale și relațiile ei cu cercetarea clinică în realizarea medicamentelor noi, *Viața med.,* 1974, *21,* 7, 323; DUȚESCU D. — Etos în medicină, Ed. medicală, București, 1979; FLAMAND R., SANCHO H. — Méthodologie et stratégie en pharmacologie clinique, în „Pharmacologie Clinique" (sub red. GIROUD J. P.), vol. 1, Exp. Sci. Franç., Paris, 1978, p. 22—32; HARRIS E. L., FITZGERALD J. D. — The principles and practice of clinical trials, Ed. Livingstone, Edinburgh, 1970; * * * — Informarea medicală cu privire la medicamente, *Viața med.,* 1971, *18,* 13, 578; LAROCHE CL., DETILLEUX M. — Introduction d'un médicament en thérapeutique, în „Pharmacologie Clinique" (sub red. GIROUD J. P.), vol. 1, Exp. Sci. Franç., Paris, 1978, p. 3—21; MARCU G., STROESCU V. — Studiu clinic controlat de farmacologie, *Viața med.,* 1978, *25,* 1, 41; NEGWER M. — Organisch chemische Arzneimittel und ihre Synonyma, Akademie Verlag, Berlin, 1978; * * * — O.M.S., International drug monitoring: the role of national centres, Technical report series 498, Geneva, 1972; * * * — O.M.S., Clinical pharmacology evaluation in drug control, Regional office for Europe, Copenhaga, 1973; * * * — O.M.S., Le rôle de la pharmacologie clinique dans le contrôle des médicaments, Bureau régional de l'Europe, Copenhaga, 1975; * * * — O.M.S., Le contrôle des médicaments: évaluation en pharmacologie clinique, Bureau régional de l'Europe, Copenhaga, 1975; * * * — O.M.S., Clinical pharmacologic evaluation in drug control, Regional office for Europe, Copenhaga, 1978; * * * — O.M.S., Les services de pharmacologie clinique, Bureau régional de l'Europe, Copenhaga, 1978; * * * — O.M.S., National drug policies, Public health in Europe 12, Regional office for Europe, Copenhaga, 1979; * * * — O.M.S., The selection of essential drugs, Technical report series 641, Geneva, 1979; * * * — O.M.S., Le rôle de la pharmacologie clinique dans le contrôle des médicaments, Rapports et études EURO 13, Bureau régional de l'Europe, Copenhaga, 1980; OPREAN N. — Etica profesională și publicitatea, *Contemporanul,* 23.XII.1977; * * * — *Ordinul Ministerului Sănătății* nr. VI/C_1 — 387/15, sept. 1979, pentru aprobarea metodologiei și etapelor cercetării privind autorizarea fabricării și înregistrarea medicamentelor și produselor biologice de uz uman; * * * — Poziția actuală

a farmacologiei clinice, *Viața med.*, 1970, *17*, 7, 290; SCHWARTZ D. — L'Essai thérapeutique chez l'homme, Ed. Flammarion, Paris, 1970; SILVA F. — Locul medicamentului vegetal în terapeutica modernă, *Practica Farm.*, 1976, 2, 53; STROESCU V. — Farmacologia clinică, *Viața med.*, 1971, *18*, 6, 761; STROESCU V. — Efectul placebo și substanțele placebo, *Med. int. (Buc.)*, 1975, *27*, 1, 3; STROESCU V. — Realizări în domeniul medicamentului și probleme ale cercetării medicamentelor în perspectivă. Comunicări prezentate la „Primul simpozion al medicamentului românesc", Ed. medicală, București, 1978, p. 3—7; STROESCU V., DANCIU R. — Studiu privind modul de folosire a medicamentelor într-o clinică medicală și într-o clinică chirurgicală din București, *Med. int. (Buc.)*, 1981, 1, 81; * * * — SYNDICAT NATIONAL de l'industrie pharmaceutique (France) — L'essai clinique contrôlé, *Thérapie*, 1973, *28*, 1, 7; VOICULESCU M. — Terapeutica în cadrul cercetărilor clinice (editorial), *Viața med.*, 1972, *19*, 3, 97; VOICULESCU M. — Medicament și publicitate (editorial), *Viața med.*, 1974, *25*, 4, 145; WALTHER H. — The contribution of clinical pharmacology to development of rational and safe use of medical drugs in G.D.R., *Medicamentum*, 1976, 4, 2; WIEDHAUP K. — La stratégie de la recherche, *Organorama*, 1977, *14*, 2, 3.

8. DIGITALICELE ŞI ALTE MEDICAMENTE CARE STIMULEAZĂ CONTRACŢIA MIOCARDULUI

O serie de medicamente stimulează contracţia miocardului. Acest efect, *inotrop-pozitiv*, poate fi util în situaţiile clinice care necesită asistarea pompei cardiace — insuficienţă cardiacă, cardiomiopatii idiopatice, stări de supraîncărcare cronică a inimii prin presiune sau volum excesive, şoc cardiogen în infarctul acut de miocard, ca şi alte stări de insuficienţă circulatorie prin deficit de pompă. Principalele medicamente inotrope sînt tonicardiacele, unele amine simpatomimetice şi glucagonul, fiecare cu proprietăţi caracteristice, care justifică o folosire terapeutică diferenţiată.

8.1. DIGITALICELE

Digitalicele sau *tonicardiacele* sînt medicamente care stimulează contracţia miocardică şi deprimă conducerea atrioventriculară, efecte utile terapeutic în insuficienţa cardiacă, respectiv în tahiaritmiile supraventriculare.

Principalele digitalice sînt: *digitoxina,* obţinută din frunzele de *Digitalis purpurea, digoxina, lanatozida C* şi *deslanozida,* obţinute din frunzele de *Digitalis lanata, ouabaina* sau *strofantina G (G strofantozidă)* şi *strofantina K (K strofantozidă),* obţinute din seminţele de *Strophantus gratus,* respectiv *Strophantus Kombé; metildigoxina* este un derivat semisintetic al digoxinei.

Toate digitalicele au *structură glicozidică,* cuprinzînd un aglicon steroidic (sau genină), legat ozidic, în poziţia 3, de un rest glucidic. Proprietăţile farmacologice sînt determinate de aglicon, porţiunea glucidică adăugînd unele particularităţi de solubilitate şi de potenţă. Agliconul steroidic prezintă un ciclu lactonic nesaturat, substituit în poziţia 17, care este important pentru acţiuni. De asemenea cuprinde 1—4 grupări oxidril, substituite în diferite poziţii; cu cît numărul grupărilor oxidril este mai mare, cu atît molecula este mai polară, respectiv mai puţin liposolubilă, factor determinant pentru comportarea farmacocinetică. Porţiunea glucidică este compusă din 1—4 oze: glucoză sau zaharuri specifice, ca digitoxoza, cimaroza, ramnoza. În forma iniţială, aşa cum se găsesc în planta

proaspătă, glicozidele au o structură complexă, de exemplu lanatozida C; prin prelucrarea farmaceutică se pierde o parte din porțiunea glucidică, rezultînd glicozide mai simple, de exemplu digitoxina sau digoxina.

Acțiunea principală a digitalicelor — *stimularea contracției miocardice* sau *acțiunea inotrop-pozitivă* — se manifestă la nivelul miocardului atrial și mai ales ventricular, constînd în creșterea forței și vitezei de contracție. Fenomenul este mai evident în condiții de deficit a pompei cardiace. Studii făcute la om au arătat sporirea vitezei maxime de creștere a presiunii intraventiculare, scăderea duratei contracției izovolumetrice și a duratei ejecției ventriculare, mărirea vitezei maxime de scurtare a fibrelor miocardice.

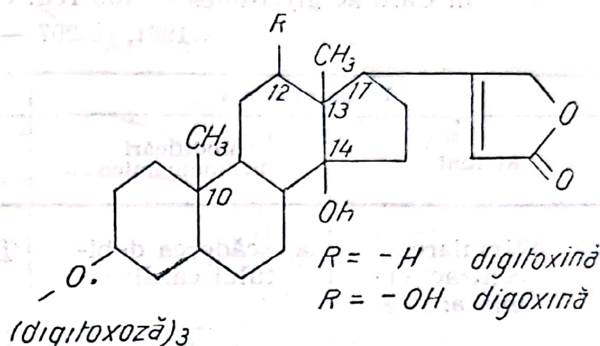


Fig. 25. — **Structura chimică a digitoxinei și digoxinei.**

Efectul stimulant se exercită și asupra musculaturii netede vasculare. Digitalicele produc o *vasoconstricție arterială și venoasă,* modestă pentru dozele obișnuite. Ele cresc rezistența vasculară sistemică și micșorează întoarcerea venoasă la inimă.

Tonicardiacele provoacă rărirea descărcărilor nodului sinuzal, cu *bradicardie* consecutivă — *acțiune cronotrop-negativă.* Pentru dozele terapeutice efectul este de natură vegetativă, parasimpatică, fiind mult atenuat prin administrarea de atropină și lipsind la bolnavii cu transplant de inimă.

Stimularea contracției miocardice, vasoconstricția și rărirea bătăilor inimii se manifestă diferit, după cum funcția inimii este normală sau insuficientă.

Cînd *inima* este *normală* se produce o mărire a contractilității ventriculare, o bradicardie ușoară, o creștere slabă a rezistenței vasculare sistemice și a tonusului venos. Debitul cardiac nu este practic modificat, tendința de creștere a debitului-bătaie fiind contrabalansată sau depășită de rezistența vasculară și de bradicardie.

În condiții de *insuficiență cardiacă* creșterea contractilității miocardice permite o golire mai bună a ventriculului, ceea ce duce la *creșterea debitului-bătaie,* la diminuarea volumului telesistolic și la micșorarea presiunii și volumului telediastolice. Acțiunea inotrop-pozitivă permite ejecția unei cantități sporite de sînge, în condițiile unei presiuni de umplere scăzută. Ameliorarea situației hemodinamice *reduce activitatea simpatică,* crescută compensator în insuficiența cardiacă, ceea ce are drept rezultat o scădere a rezistenței arteriale sistemice și a tonusului venos. Dilatația arteriolară diminuează postsarcina, respectiv rezistența la ejecția ventriculară, ușurînd munca inimii. Venodilatația micșorează presiunea venoasă; relaxarea venelor hepatice permite mobilizarea sîngelui portal, cu regresia hepatomegaliei congestive. *Îndepărtarea edemelor* se datorește atît creșterii întoarcerii venoase, cît și îmbunătățirii circulației renale, în

TABELUL XXXVIII

ACŢIUNILE ŞI MODIFICĂRILE HEMODINAMICE PRODUSE DE TONICARDIACE CÎND INIMA ESTE NORMALĂ ŞI ÎN INSUFICIENŢA CARDIACĂ

(cifrele înconjurate marchează o acţiune directă) (după MASON D. T., LEE G., în Cardiac glycosides — sub red. Greef K. —, Ed. Springer, Berlin, 1981, p. 207 — modificat)

Inimă normală		Insuficienţă cardiacă	
Acţiuni	Modificări hemodinamice	Acţiuni	Modificări hemodinamice
① Stimularea contracţiei miocardice	a) scăderea debitului cardiac	① stimularea contracţiei miocardice	a) creşterea marcată a debitului cardiac
② Arteriloconstricţie	b) creşterea presiunii arteriale	2. arteriolodilataţie	b) creşterea presiunii arteriale
③ Venoconstricţie sistemică	c) stază venoasă	3. venodilataţie sistemică	c) scăderea presiunii venoase sistemice
④ Venoconstricţie hepatică	d) stază venoasă portală	4. venodilataţie hepatică	d) creşterea marcată a întoarcerii venoase
⑤ Stimulare vagală	e) bradicardie	5. scăderea tonusului simpatic	e) bradicardie
			f) scăderea volemiei

condiţiile ameliorării funcţiei contractile a miocardului. Înlăturarea hiperfuncţiei simpatice determină şi scăderea frecvenţei sinuzale crescute, către valorile fiziologice.

Digitalicele au acţiune vasoconstrictoare coronariană slabă şi tind să crească consumul de oxigen al miocardului, ca urmare a acţiunii inotrope. În insuficienţa cardiacă ele *ameliorează relaţia dintre fluxul coronarian şi consumul de oxigen al miocardului,* secundar îmbunătăţirii condiţiilor de lucru ale inimii. Fluxul coronarian este crescut datorită micşorării frecvenţei cardiace şi diminuării duratei sistolei. Consumul de oxigen este scăzut consecutiv micşorării tensiunii peretelui ventricular şi înlăturării hiperfuncţiei simpatice.

Tonicardiacele *încetinesc conducerea* şi *cresc funcţia de frînă a nodului atrioventricular — acţiune dromotrop-negativă.* La acest nivel potenţialul de acţiune se dezvoltă mai lent, are o amplitudine mai mică şi o durată mai mare, perioada refractară este prelungită. Acţiunea se datoreşte sporirii influenţei vagale şi interesării directe a nodului. Deprimarea nodului atrioventricular este *utilă în fibrilaţia şi în flutterul atrial.* Digitalicele micşorează numărul impulselor care ajung la ventricul, ceea

ce permite reducerea frecvenţei contracţiilor ventriculare, îmbunătăţind funcţia inimii şi asigurînd un debit cardiac corespunzător.

O altă acţiune, care apare ca nedorită, constă în *favorizarea automatismului ectopic — acţiune batmotrop-pozitivă.* La nivelul atriului dozele terapeutice provoacă o scădere a duratei potenţialului de acţiune şi

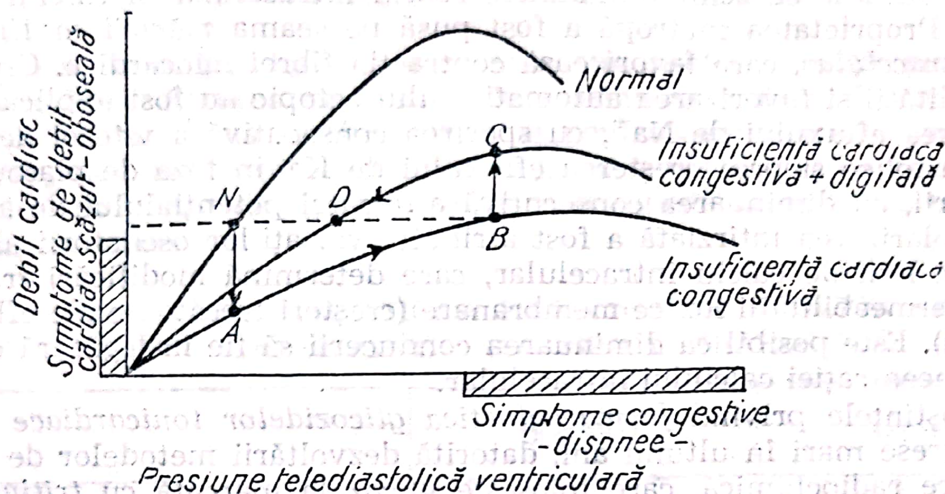


Fig. 26. — **Curbele funcţiei ventriculare la o inimă normală, în insuficienţa cardiacă şi în insuficienţa cardiacă tratată cu digitală. La presiunea telediastolică normală (A), inima insuficientă are un debit neadecvat; ventriculul se dilată ceea ce permite realizarea unui debit-bătaie normal (linie punctată), cu o presiune de umplere excesivă (B). Prin acţiunea inotrop-pozitivă (C), digitala permite realizarea unui debit-bătaie normal la o presiune de umplere ventriculară mai mică (D), solicitînd mai puţin mecanismul de compensare Frank-Starling (după MASON D. T. —** ***Amer. J. Cardiol.*****, 1973,** ***32*****, 437).**

a perioadei refractare efective, cu mărirea frecvenţei la care fibrele atriale pot fi excitate. Această acţiune indirectă, mediată de acetilcolină, explică de ce digitalicele pot creşte frecvenţa descărcărilor atriale în fibrilaţia sau flutterul atrial. În condiţiile unui miocard bolnav, hiperexcitabil, cu un potenţial de repaus redus şi care se depolarizează spontan în diastolă, dozele terapeutice sînt capabile, uneori, să corecteze starea patologică, refăcînd polarizarea, îmbunătăţind potenţialul de acţiune şi conducerea, scăzînd automatismul. La nivelul miocardului ventricular, dozele terapeutice pot provoca o uşoară scădere a perioadei refractare. Dozele toxice sînt capabile să genereze *aritmii ectopice* atriale sau ventriculare prin grăbirea depolarizării spontane diastolice sau prin postdepolarizare întîrziată. Această acţiune se exercită direct asupra miocardului.

Acţiunile cardiace ale digitalicelor se manifestă pe *electrocardiogramă* prin rărirea frecvenţei sinuzale (datorită deprimării nodului sinuzal), prelungirea intervalului *PR* (datorită deprimării conducerii atrioventriculare), micşorarea intervalului *QT* (datorită scurtării potenţialului de acţiune în miocardul ventricular), subdenivelarea segmentului *ST*, care poate deveni concav în sus şi aplatizarea sau inversarea undei *T* (datorită modificărilor procesului de repolarizare a miocardului ventricular). Aceste fenomene electrice arată digitalizarea, dar nu sînt proporţionale cu doza. Ele pot simula diverse tulburări patologice ale inimii.

Mecanismul molecular al diferitelor acțiuni ale tonicardiacelor nu este deplin precizat. Este probabil că macromolecula receptoare specifică este Na^{+}, K^{+}-ATP-aza sarcolemică, pe care glicozidele o inhibă. Procesul de pompare a sodiului din celulele miocardice în afară este deprimat, se produce *pierdere de potasiu.* Acumularea ionilor de sodiu intracelular determină stimularea schimbului între sodiul intracelular și calciul extracelular. Proprietatea inotropă a fost pusă pe seama *măririi cantității de Ca^{2+} intracelular,* care favorizează contracția fibrei miocardice. Creșterea excitabilității și favorizarea automatismului ectopic au fost explicate prin micșorarea efluxului de Na^{+}, cu sporirea consecutivă a vitezei depolarizării diastolice și prin creșterea efluxului de K^{+} în faza de platou a repolarizării, cu diminuarea consecutivă a duratei potențialului de acțiune. Postdepolarizarea întîrziată a fost atribuită variațiilor oscilatorii ale cantității de ioni de calciu intracelular, care determină modificări tranzitorii ale permeabilității ionice membranare (creșteri trecătoare ale efluxului de sodiu). Este posibil ca diminuarea conducerii să fie în legătură cu mărirea concentrației calciului intracelular.

Cunoștințele privind *farmacocinetica glicozidelor tonicardiace* au făcut progrese mari în ultimii ani, datorită dezvoltării metodelor de dozare — dozare radiochimică, care folosește glicozida marcată cu *tritium,* dozare radioimunologică (RIA), care folosește anticorpi specifici, metoda rubidiului 86, care folosește acțiunea de inhibare prin tonicardiace a fixării rubidiului în eritrocite (metalul se comportă ca și potasiul). Datele de farmacocinetică disponibile actualmente sînt întrucîtva contradictorii, datorită modalităților diferite de dozare, care măsoară fie glicozida ca atare, fie glicozida și o parte dintre metaboliți (uneori și alți steroizi înrudiți), fie componentele active biologic. Fixarea în proporție mare de proteine, ca și gradul diferit de metabolizare, îngreuiază și mai mult interpretarea informațiilor privind concentrațiile plasmatice și tisulare.

Comportarea farmacocinetică a glicozidelor este în funcție de proprietățile lor fizico-chimice, în special de gradul de polarizare a moleculei, determinant pentru solubilitate. Digitoxina, cu o singură grupare oxidril substituită la nivelul nucleului steroidic, are molecula practic nepolară, bine solubilă în lichide; ea trece ușor prin membrane (se absoarbe), se fixează în proporție mare de proteinele plasmatice (fixarea se face pe o suprafață hidrofobă) și este metabolizată în mare măsură (transformîndu-se în derivați polari, care se pot elimina). Ouabaina sau strofantina G, cu 4 grupări hidroxil substituite, are molecula polară; trece cu dificultate prin membrane (nu se absoarbe digestiv), se fixează puțin de proteinele plasmatice și este metabolizată în mică măsură (se elimină cu ușurință sub formă neschimbată). Digoxina, cu 2 grupări oxidril, ocupă o poziție intermediară. Aceste particularități sînt importante pentru concentrațiile realizate în plasmă și țesuturi și pentru dinamica acestora, respectiv pentru anumite caracteristici ale efectului farmacologic — potență, evoluție în timp. Cunoașterea lor permite administrarea și dozarea corectă, ca și indicarea judicioasă, diferențiată, a tonicardiacelor.

Absorbția intestinală a tonicardiacelor se face prin difuziune și prin transport activ. Absorbția digitoxinei, administrată pe cale orală, se face în proporție de 90—100%. Ea începe încă din stomac, la cîteva minute după administrare și continuă în intestin, fiind practic completă după

6 ore. Digoxina se absoarbe în proporţie mai mică, cu variaţii mari în disponibilitate, în funcţie de viteza şi gradul de dizolvare. Sub formă de soluţie, proporţia absorbită este de 70—90%; pentru comprimate disponibilitatea este cuprinsă între 40 şi 75% (mai bună — circa 80% — cînd particulele sînt micronizate). Timpul de înjumătăţire prin absorbţie al digoxinei este de aproape $1^1/_2$ ore. Ouabaina nu se absoarbe practic deloc (0—5%).

Ajunsă în sînge, digitoxina *se leagă de proteine* în proporţie mare — circa 97%. Fixarea de proteinele plasmatice este mai puţin importantă pentru digoxină — circa 30%, iar pentru ouabaină este practic nulă (0—0,5% la concentraţiile terapeutice). În general efectul se instalează lent cînd proporţia de legare este mare şi repede atunci cînd predomină moleculele libere.

TABELUL XXXIX

CÎTEVA CARACTERISTICI ALE DIGITOXINEI ŞI DIGOXINEI, IMPORTANTE PENTRU FOLOSIREA TERAPEUTICĂ

		Digitoxină	Digoxină
Doza	totală de atac (digitalizantă)	0,8—1,2 mg (oral)	1—2,5 mg (oral) 0,5—2 mg (i. v.)
	de întreţinere, zilnică	0,05—0,2 mg (oral)	0,125—0,50 mg (oral) 0,25 mg (i. v.)
Timpul	în care apare efectul (după o doză unică)	3—6 ore	1,5—6 ore (oral) 5—30 min (i. v.)
	în care efectul devine maxim (după o doză unică)	6—12 ore	4—6 ore (oral) 1,5—3 ore (i. v.)
	după care se produce decompensarea la oprirea medicaţiei în condiţiile digitalizării depline (valoare medie)	18 zile	5 zile
Absorbţia digestivă (proporţie din doza administrată)		90%	70—90% (soluţie) 40—75 (comprimate)
Concentraţia plasmatică	eficace	10—25 ng/ml	0,8—1,6 ng/ml
	toxică	20—65 ng/ml	2—3,7 ng/ml
Legarea de proteinele plasmatice (proporţie)		97%	30%
Volumul aparent de distribuţie		35 l	580 l
Epurarea	modul	predominant prin metabolizare hepatică	predominant prin eliminare renală
	proporţia/zi (din cantitatea totală a glucozei în organism)	7—10%	20—35%
	timpul de înjumătăţire	6—8 zile (5—11,5 zile, după metoda de dozare)	1,5—1,7 zile

Concentrația plasmatică maximă a digitoxinei se obține la 1—2 ore, iar cea a digoxinei la 2—3 ore de la administrarea orală. Există o corelație între concentrația plasmatică și efectele terapeutic și toxic ale digitalicelor. Corelația este constantă pentru digoxină și relativă pentru digitoxină (probabil în legătură cu metabolizarea în proporție mare, care determină diferențe în cifrele furnizate de una sau alta dintre metodele de dozare). Pentru digitoxină efectul terapeutic apare la concentrații mai mari de 10 ng/ml, iar riscul efectelor toxice apare la concentrații mai mari de 20 ng/ml (de menționat că la o concentrație de 20 ng/ml glicozidă totală corespunde, în condițiile unei legări de proteinele plasmatice în proporție de 94%, o concentrație a formei libere de 1,2 ng/ml). Pentru digoxină concentrația eficace se situează peste 0,8 ng/ml, iar cea toxică peste 2 ng/ml. În cazul ouabainei concentrația eficace este de 0,4—0,6 ng/ml. Concentrațiile plasmatice arătate se referă la valorile obținute în condițiile tratamentului de întreținere, sîngele fiind recoltat înaintea administrării dozei următoare de digitalic.

Distribuția tisulară se face relativ lent, în decurs de 6—8 ore. Distribuirea în miocard, ceva mai rapidă, realizează concentrații de 15—30 de ori mai mari decît cea plasmatică; efectul cardiac maxim survine la o oră după realizarea concentrației maxime în miocard. Alte organe și țesuturi, în care se concentrează tonicardiacele sînt: rinichii, ficatul, musculatura striată.

Volumul aparent de distribuție al tonicardiacelor este mare. Valorile sînt influențate de proporția de legare de proteine și de tendința de concentrare în țesuturi. Volumul de distribuție al digitoxinei este de 35 l (0,51 l/kg), cel al digoxinei de 580 l, iar cel al ouabainei de 1 430 l.

Epurarea glicozidelor digitalice se face prin *metabolizare* și *eliminare*. Ficatul joacă un rol important în biotransformare. Metabolizarea constă în desfacerea succesivă a componentei glucidice, pînă la eliberarea geninei steroidice, apoi epimerizarea grupării oxidril (de legătură), urmată de sulfo- și glucuronoconjugare. Epimerii și conjugații sînt practic lipsiți de activitate.

Digitoxina, bine solubilă în grăsimi, se elimină în proporție relativ mică prin urină, sub formă neschimbată, fiind în majoritate transformată în metaboliți polari, puțin liposolubili, care sînt excretați renal cu ușurință. O mică parte (7—10%) se transformă în digoxină, prin hidroxilare la carbonul 12 al agliconului sterolic. În cursul tratamentului de întreținere circa 30% din doza zilnică este eliminată prin urină, ca atare; restul de 70% se elimină prin urină și scaun după metabolizare. Recircularea enterohepatică a digitoxinei contribuie la reținerea în organism. *Clearance*-ul total al glicozidei are o valoare în jurul a 2,5 ml. *Clearance*-ul renal reprezintă circa 1/4 din cel total. Timpul mediu de înjumătățire în organism este de 6,8 zile (5—11,5 zile în funcție de metoda de dozare). Se apreciază că epurarea în 24 de ore cuprinde 7—10% din cantitatea totală de glicozidă din organism.

Digoxina, mai puțin liposolubilă decît digitoxina, este metabolizată în proporție mică, eliminîndu-se predominant sub formă neschimbată. În cursul tratamentului de întreținere, mai mult de 70% din doza administrată zilnic se elimină ca atare, prin urină. *Clearance*-ul renal al digoxinei

este de 120—130 ml/minut. El este dependent de *clearance*-ul creatininei, conform reacției:

$$Cl_{ren.}=1{,}01\times Cl_{cr}$$

Clearance-ul total al glicozidei are valoarea:

$$Cl_{tot.}=43+Cl_{ren.}$$

Timpul de înjumătățire este de 1,5—1,7 zile, în condițiile unei funcții renale normale. Se apreciază că epurarea zilnică cuprinde 20—35% din cantitatea totală de glicozidă din organism.

Ouabaina, cu molecula polară, practic insolubilă în grăsimi, nu este metabolizată și se excretă repede prin rinichi. Timpul mediu de înjumătățire este de 0,9 zile sau 21 de ore (5—50 ore). Se apreciază că epurarea cuprinde, în 24 de ore, circa 40% din cantitatea totală din organism. Strofantina K, mai puțin polară, este în parte metabolizată. Se elimină mai lent decît ouabaina, predominant pe cale biliară.

Tonicardiacele sînt *epurate după o cinetică de ordinul I*, cantitatea epurată fiind proporțională cu cantitatea totală din organism. Epurarea este completă după o perioadă de aproximativ 4 ori mai mare decît timpul de înjumătățire — ceea ce înseamnă circa 28 de zile pentru digitoxină, 6 zile pentru digoxină și 3, 6 zile pentru ouabaină. Dacă administrarea se face repetat, la intervale mai mici decît cele care corespund epurării totale, se produce o *acumulare* exponențială, pînă la realizarea unei *concentrații constante, în platou*, cînd doza administrată reprezintă cantitatea epurată în intervalul dintre doze. În cazul digitoxinei, în condițiile administrării unor doze egale în fiecare zi, platoul se realizează după acumularea a 14—10 doze (proporția de epurare este de 7—10%); pentru digoxină (apreciind proporția de epurare la 25%) platoul se realizează după acumularea a 4 doze. Timpul necesar realizării platoului este egal cu timpul necesar epurării complete, adică 4 t 1/2. Cantitatea totală de glicozidă în organism, după realizarea platoului, este de 1,44 ori mai mare decît doza administrată în perioada corespunzătoare timpului de înjumătățire. De exemplu, dacă se administrează zilnic 0,1 mg digitoxină, cantitatea în organism corespunzătoare platoului este de: 1,44×0,1 mg× 7 zile=1 mg. Pentru digitoxină, cantitatea de glicozidă în organism la care se realizează compensarea este în jurul a 1 mg. Dacă se începe tratamentul cu o doză zilnică de 0,1 mg, concentrația în platou, corespunzătoare la 1 mg glicozidă, se realizează în circa 28 de zile, ceea ce în practica clinică este un timp prea lung pentru corectarea insuficienței cardiace. De aceea, mai ales în cazul tonicardiacelor cu efect lent și de durată, respectiv cu o proporție de epurare mică, tratamentul se începe, de regulă, cu doze zilnice mai mari — *tratament de atac*. Aceasta permite realizarea concentrației utile în timp relativ scurt, de cîteva zile. În continuare, se administrează doza corespunzătoare cantității epurate în 24 de ore — de exemplu circa 0,1 mg pentru digitoxină — în cadrul unui *tratament de întreținere*. Între doza de atac și doza de întreținere există relația:

$$Da=1{,}44\cdot t\ 1/2\ \frac{Di}{T}$$

în care Da=doza de atac, Di=doza de întreținere, t 1/2=timpul de înjumătățire și T=intervalul între doze; această relație permite deducerea reciprocă a dozei de atac și dozei de întreținere. Trebuie avut în vedere că efectul tonicardiac este un efect gradat, de aceea chiar concentrațiile mici, care nu sînt capabile să rezolve integral deficitul hemodinamic, pot aduce folos. Aceasta permite, în unele situații, administrarea de la început de doze relativ mici, fără a face un adevărat tratament de atac.

Oprirea tratamentului digitalic duce la diminuarea exponențială a cantității de glicozidă din organism, care se apropie tangențial de valoarea 0. Decompensarea hemodinamică survine atunci cînd această cantitate ajunge la aproximativ 25% din valoarea corespunzătoare compensării, ceea ce necesită circa 18 zile pentru digitoxină, 5 zile pentru digoxină și 2,5 zile pentru strofantină. Menținerea îndelungată a efectului este avantajoasă în condițiile tratamentului cronic, dar în caz de supradozare face ca fenomenele toxice să persiste. Riscul toxic este mai mic cînd efectul este de scurtă durată.

Administrarea tonicardiacelor se face pe cale orală sau în injecții intravenoase, în funcție de preparat și de starea clinică. Schemele de tratament în insuficiența cardiacă prevăd folosirea inițială a unei doze de atac, care să realizeze, într-un timp potrivit, compensarea. Această *digitalizare* se face, în situațiile de urgență, prin injectarea intravenoasă a unei doze relativ mari, repetată eventual după 4—8 ore. În insuficiența cardiacă cronică digitalizarea se face, de regulă, prin administrarea orală de doze relativ mari, timp de cîteva zile. După realizarea compensării se continuă cu doze mai mici, de *întreținere*, care trebuie să corespundă cantității de glicozidă epurată, astfel încît să fie menținută concentrația plasmatică eficace. Dozarea trebuie individualizată, în vederea asigurării eficacității terapeutice, fără reacții adverse.

Tonicardiacele sînt *indicate* în tratamentul *insuficienței cardiace* și în *aritmiile supraventriculare cu tahicardie.*

Administrate în insuficiența cardiacă stîngă, dreaptă sau globală (congestivă), ele sînt capabile să corecteze tulburările hemodinamice consecutive deficitului de pompă, realizînd compensarea. Rezultatele terapeutice cele mai bune se obțin atunci cînd insuficiența se datorește unei impedanțe crescute la fluxul circulator, la bolnavii cu hipertensiune arterială sau ateroscleroză și la cei cu leziuni valvulare. În insuficiența cardiacă pe fond de cardiopatie ischemică, eficiența, în general bună, poate fi limitată de deficitul cantitativ și calitativ al fibrelor miocardice. În caz de insuficiență secundară unei necesități sporite de sînge circulant — în anemie, hipertiroidism, fistulă arteriovenoasă — rezultatele tratamentului digitalic sînt slabe (este necesar tratamentul tulburării primare). De asemenea, eficacitatea este redusă în prezența miocarditei infecțioase sau toxice și în cardiomiopatia gravă. Digitalicele nu sînt utile în șoc, cu excepția situațiilor în care este asociată insuficiența cardiacă — de exemplu în anumite cazuri de infarct acut de miocard. De asemenea, ele nu sînt indicate în insuficiența de pompă prin tamponarea inimii sau prin pericardită constrictivă. Tonicardiacele pot fi avantajoase profilactic la bolnavii cu risc de insuficiență cardiacă, îmbunătățind funcția inimii și evitînd supradistensia ventriculară.

Digitalicele, administrate la bolnavii cu *fibrilație atrială* sau *flutter atrial,* scad frecvența contracțiilor ventriculare, accentuînd rolul de stavilă al nodului atrioventricular; consecutiv se produce corectarea debitului cardiac scăzut. Ele nu opresc aritmia. Flutterul se poate transforma în fibrilație în timpul tratamentului; la oprirea acestuia se instalează, uneori, un ritm normal. Tonicardiacele, injectate intravenos, sînt capabile, de multe ori, să oprească *tahicardia paroxiatică atrială* sau *joncțională,* datorită creșterii influențelor vagale asupra inimii.

Toxicitatea tonicardiacelor este *relativ mare.* Administrarea lor impune prudență, deoarece dozele terapeutice sînt apropiate de cele toxice — valoarea indicelui terapeutic este de 2,8—3. Curba relațiilor doză-efect terapeutic și doză-efect toxic arată că DE 50=DT 10 și DE 99=DT 50. Frecvența reacțiilor adverse la bolnavii digitalizați, supravegheați clinic, este de 12—20%; în condițiile monitorizării concentrației plasmatice frecvența scade la circa 5%.

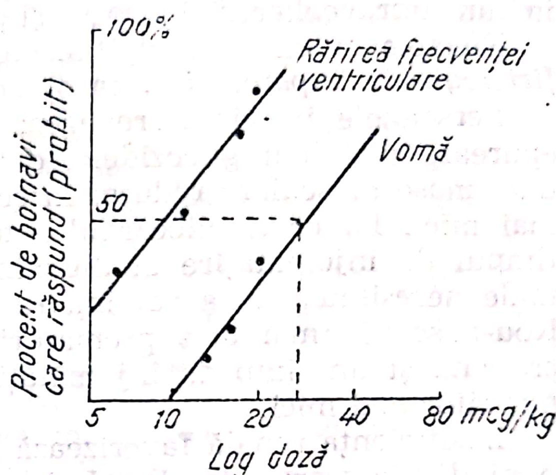


Fig. 27. — Relațiile doză-efect terapeutic (rărirea cu 40—50% a frecvenței ventriculare la bolnavii cu fibrilație atrială) și doză-efect toxic (vomă) pentru digitoxină (după **Marsh D. F.)** — Outline of fundamental pharmacology, fig. 7, Springfield Ill, Thomas, 1951).

Reacțiile toxice apar fie în condiții acute, atunci cînd digitalizarea se face cu doze prea mari sau prea repede, fie în condiții cronice, atunci cînd administrarea de doze zilnice, ce depășesc proporția de epurare, determină acumularea de cantități toxice. În acut pericolul este mai mare pentru digitalicele cu acțiune rapidă, injectate intravenos. În cronic riscul este mai mare pentru digitalicele care sînt epurate lent, deoarece la acestea fenomenele toxice se remit după multe zile de la oprirea medicației.

Reacțiile adverse de tip toxic, care survin precoce, constau în: tulburări digestive — anorexie, greață, vomă, diaree, neplăcere epigastrică și dureri abdominale; tulburări neurologice — cefalee, oboseală și somnolență, dureri nevralgice și parestezii, confuzie, stare depresivă și alte tulburări psihice (mai ales la bătrîni); tulburări de vedere diverse — scotoame, alterarea percepției culorilor. Sînt frecvente tulburările de ritm cardiac — bradicardie sinuzală, bloc sinoatrial, extrasistole sau tahicardie atrială, bloc atrioventricular de diferite grade, tahicardie joncțională, extrasistole ventriculare (mai frecvent ritm bigeminat), tahicardie, foarte rar fibrilație ventriculară.

Apariția reacțiilor adverse toxice impune oprirea medicației tonicardiace, corectarea eventualei hipokaliemii prin administrarea de săruri de potasiu oral sau intravenos (potasiul este contraindicat în prezența blocului), la nevoie administrarea de atropină (pentru combaterea bradicardiei sinuzale), sau de antiaritmice — de preferință fenitoină sau lidocaină — care au avantajul de a nu deprima conducerea atrioventriculară.

Tonicardiacele sînt *contraindicate* absolut la bolnavii cu cardiomiopatie obstructivă, deoarece prin acţiunea inotropă pot agrava stenoza musculară. Diferitele forme de bloc sinoatrial şi atrioventricular impun prudenţă în dozare sau contraindică tratamentul digitalic. Medicaţia trebuie întreruptă cu cîteva zile înaintea cardioversiunii planificate, din cauza riscului mare de aritmii. Hipokaliemia şi hipercalcemia marcate impun supravegherea riguroasă şi precauţie în dozare.

Efectele şi cinetica digitalicelor pot fi *influenţate de diferite stări fiziologice sau patologice*, ca şi de anumite *medicamente asociate*.

Persoanele în vîrstă realizează concentraţii plasmatice mai mari şi epurează mai lent glicozidele, datorită funcţionării renale deficitare şi unei mase musculare reduse. În consecinţă, la bătrîni se recomandă doze mai mici. La copii miocardul este mai puţin sensibil la digitalice, iar timpul de înjumătăţire al digoxinei este mai scurt decît la adulţi, de unde necesitatea de a administra doze mai mari (calculate la kilocorp). Nou-născuţii, mai ales prematurii, au însă o sensibilitate miocardică crescută şi un timp de înjumătăţire mai lung, dozele utile fiind corespunzător mai mici.

Insuficienţa renală favorizează acumularea digoxinei şi ouabainei, impunînd micşorarea dozelor. Ischemia miocardică acută (mai ales în primele 48 de ore după producerea infarctului), hipoxia, acidoza cresc riscul aritmiilor cardiace. La bolnavii hipotiroidieni reacţiile adverse la digitalice sînt mai frecvente, datorită epurării mai lente şi creşterii sensibilităţii miocardului — se folosesc doze mai mici. Invers hipertiroidismul solicită mărirea dozelor. Hiperparatiroidismul, mielomul, repausul prelungit la pat favorizează aritmiile ectopice (prin creşterea calcemiei). Şocul electric sub digitalice comportă un risc mare de aritmii grave.

Una din cauzele importante ale apariţiei aritmiilor ectopice, chiar la doze relativ mici de digitalice, este *hipokaliemia* şi *hipomagneziemia*, provocate de obicei prin abuzul de diuretice active; dializa poate de asemenea provoca dezechilibre electrolitice de acest fel. Stările de hiperkaliemie, care apar uneori sub influenţa spironolactonei şi altor diuretice antialdosteronice, sau la injectarea de suxametoniu, favorizează blocul digitalic. Injectarea intravenoasă a preparatelor de calciu sub tratament digitalic este contraindicată, deoarece hipercalcemia poate favoriza dezvoltarea de aritmii ectopice severe. Accidente de acelaşi tip pot fi declanşate prin administrarea de substanţe simpatomimetice (stimularea beta-adrenergică creşte automatismul ectopic).

Chinidina măreşte, în mod caracteristic, concentraţia plasmatică a digoxinei (predominant prin diminuarea eliminării renale), ceea ce face necesară reducerea dozelor de tonicardiac; se face control electrocardiografic, eventual se dozează digoxina în plasmă. Fenobarbitalul, fenitoina, fenilbutazona, rifampicina, spironolactona accelerează metabolizarea hepatică a digitoxinei, datorită efectului lor inductor enzimatic. În condiţiile asocierii fenilbutazonei, de exemplu, a fost semnalată o diminuare marcată a concentraţiei plasmatice de digitoxină. Parasimpatoliticele, de felul atropinei sau propantelinei, întîrziind tranzitul intestinal, favorizează absorbţia digestivă a digoxinei, mai ales cînd aceasta se administrează în comprimate. Metoclopramida, care grăbeşte tranzitul, fenitoina, adsorbantele (compuşi de aluminiu, kaolin, cărbune), colestiramina, sul-

fasalazina, acidul p-aminosalicilic, neomicina scad absorbția intestinală a digoxinei. În cazul digitoxinei, colestiramina, care formează un complex stabil cu glicozida, întrerupe ciclul enterohepatic al acesteia, micșorîndu-i consecutiv timpul de înjumătățire (reabsorbția digestivă contribuie, în mod normal, la persistența în organism).

Folosirea diferențiată a tonicardiacelor se face în funcție de situația clinică, ținînd seama de particularitățile diferitelor glicozide privind calea de administrare, rapiditatea și durata efectului.

8.1.1. DIGITOXINA ȘI ALTE TONICARDIACE CU EFECT LENT ȘI DURABIL

Digitoxina *(digitoxine, digitalină)* este o glicozidă tonicardiacă cu *efect lent și durabil*, care se administrează pe *cale orală*. Este avantajoasă în cazurile de insuficiență cardiacă cronică, ca și în fibrilația și flutterul atrial, care nu solicită o intervenție terapeutică de urgență. În condițiile tratamentului cronic, oprirea medicației chiar timp de mai multe zile, nu are obișnuit consecințe negative — la bolnavii digitalizați compensarea se menține circa 18 zile după întreruperea tratamentului. Aceste particularități au însă și un revers negativ: riscurile supradozării sînt relativ mari, deoarece reacțiile adverse sînt durabile.

Forma farmaceutică obișnuită, sub care se prezintă digitoxina, este soluția hidrogliceroalcoolică 1‰, oficinală. Această soluție conține 1 mg digitoxină la 1 g sau 50 de picături. Tratamentul de atac se face obișnuit administrînd cîte 0,3 mg, adică 15 picături/zi (în 3 prize a cîte 5 picături), sub controlul pulsului, pînă la compensare, de obicei 3—4 zile. Doza de întreținere obișnuită este de 0,1 mg, cuprinse în 5 picături, zilnic, dar variațiile individuale mari fac ca la unii bolnavi să fie suficiente 2—3 picături, iar la alții 8 picături zilnic. De aceea dozele trebuie individualizate și tratamentul trebuie supravegheat periodic de către medic. La anumiți bolnavi, cu tendință la acumulare, este uneori avantajoasă administrarea intermitentă, 3—4 zile succesiv în fiecare săptămînă (păstrînd aceeași doză totală).

Digitala, sau pulberea de foi de *Digitalis purpurea,* este activă prin conținutul în digitoxină. Acest preparat brut este astfel dozat încît 1 g de pulbere titrată corespunde, ca activitate, la 1 mg digitoxină. Digitala se administrează obișnuit sub formă de comprimate a 100 mg (corespunzător la 5 picături din soluția oficinală de digitoxină). Digitala este de multe ori preferată, datorită administrării mai comode: bolnavul ia obișnuit cîte un comprimat zilnic, ca doză de întreținere; dozarea de finețe este însă mai dificilă. Preparatele de digitală sînt mai iritante pentru mucoasa gastrică și provoacă mai frecvent greață și vomă; de aceea, folosirea de doze mari, administrate în timp scurt, ca tratament de atac, nu este avantajoasă. Conservabilitatea pulberii este limitată — farmacopeea română prevede ca activitatea biologică să fie verificată anual; termenul de folosire al preparatelor este, de regulă, un an.

Acetildigitoxina *(acetyldigitoxine, acylanid, nidacil)* are proprietăți *asemănătoare digitoxinei*. Se absoarbe bine din tubul digestiv (dar în proporție ceva mai mică), efectul este durabil (deși ceva mai puțin decît

pentru digitoxină). Se administrează oral sau intravenos. Doza de atac este de 0,6—1 mg/zi oral, sau 0,5—8 mg/zi intravenos; doza de întreținere este de 0,1—0,3 mg/zi, oral sau intravenos.

8.1.2. DIGOXINA ȘI ALTE TONICARDIACE CU EFECT RAPID ȘI DE SCURTĂ DURATĂ

Digoxina *(digoxine)* este o glicozidă tonicardiacă cu *efect rapid și de scurtă durată*. Se injectează *intravenos* sau se administrează *oral*. Este avantajoasă în situațiile de urgență, de exemplu în edemul pulmonar acut, deoarece efectul apare în circa 20 de minute și este maxim la 1,5—3 ore după injectarea intravenoasă. Este utilă și în condiții de tratament cronic, avînd avantajul că, datorită duratei scurte a efectului, riscul toxicității este relativ mic. Folosirea implică însă cooperarea deplină a bolnavului, deoarece oprirea medicației este urmată, în medie după 5 zile, de decompensare. Administrată oral, sub formă de comprimate, se absoarbe incomplet și uneori inegal. Diferiți factori care interferă absorbția pot produce modificări importante ale concentrației plasmatice a glicozidei, deci a efectului terapeutic. Insuficiența renală favorizează acumularea, crescînd nivelul sanguin și mărind riscul reacțiilor adverse toxice.

Dozele de digoxină, în administrare orală, sînt de 0,5—1 mg/zi, timp de cîteva zile, ca tratament de atac și de 0,125—0,50 mg/zi, obișnuit 0,25 mg zilnic, ca tratament de întreținere. În insuficiența renală și la

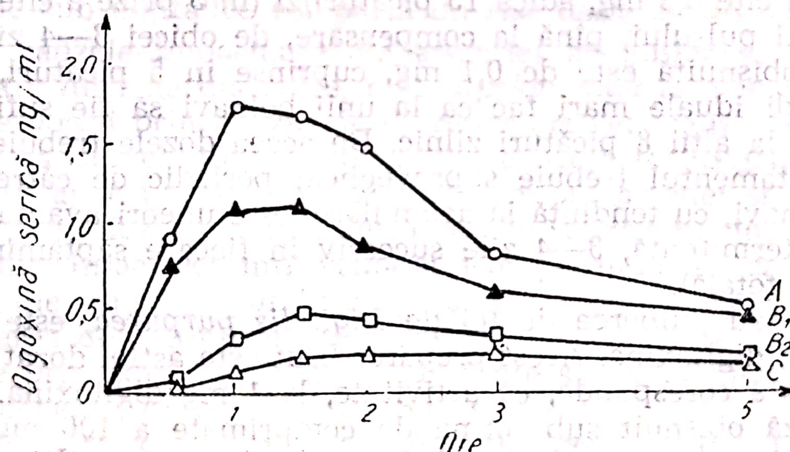


Fig. 28. — Concentrațiile medii ale digoxinei în ser, timp de 5 ore după administrarea a 4 preparate comerciale diferite de digoxină — comprimate (după **Lindenbaum J., Mellow M. O., Butler V. P.** — *New England J. Med.*, 1974, *285*, 1 344).

bătrîni se recomandă doze mici — jumătate din doza de atac uzuală și circa 0,125 mg/zi, ca doză de întreținere. Este de preferat ca doza de întreținere să fie calculată în funcție de *clearance-ul* creatininei, după formula:

$$\text{doza (în micrograme/zi)} = 3{,}58 \cdot \textit{clearance} \text{ creatinină} + 93$$

În situații de urgență, dacă bolnavul nu a mai fost digitalizat, se injectează intravenos lent, diluat și cu prudență, 0,5—1 mg, repetînd — la nevoie — după 4—8 ore încă 0,5 mg.

Metildigoxina *(metildigoxine, lanitop)* are proprietăți *asemănătoare digoxinei*. Absorbția digestivă este rapidă și aproape completă, fără să pună probleme de disponibilitate. *Clearance*-ul renal este mai mic decît pentru digoxină. Tratamentul de atac se face administrînd 0,2 mg de 2 ori/zi, oral sau intravenos, timp de 3 zile. Doza de întreținere este de 0,2 mg/zi. În insuficiența renală se folosesc doze mai mici.

Lanatozida C *(lanatozide C, cedilanid)* are proprietăți apropiate de cele ale digoxinei, fiind un tonicardiac cu *acțiune rapidă și de scurtă durată*. Administrată oral, se absoarbe în proporție de circa 60%; absorbția este însă inconstantă, disponibilitatea fiind variată. Pentru injectarea intravenoasă se folosește derivatul dezacetilat *deslanozid (deslanozide)*, care se comportă asemănător digoxinei. Eliminarea se face predominant prin urină, în majoritate sub formă de digoxină, pentru administrarea orală, sau neschimbat, în cazul injectării intravenoase.

Lanatozida C se administrează oral — 1,5—2 mg/zi, 3—5 zile, ca tratament de atac și 0,5—1,5 mg/zi, ca tratament de întreținere. Deslanozida se injectează intravenos 0,8 mg/zi, ca tratament de atac și 0,4 mg/zi, ca tratament de întreținere.

Ouabaina *(ouabaïne, G strophantozide, strofantină G, strofantină) are acțiune rapidă și de scurtă durată*. Se administrează *intravenos* (nu este activă pe cale orală, nu se poate injecta intramuscular deoarece este puternic iritantă). Este folosită pentru digitalizarea de urgență, deoarece efectul apare la 3—10 minute și este maxim la $1^1/_2$ ore de la injectare. În edemul pulmonar acut se recomandă injectarea intravenoasă, lent, diluat cu apă distilată, cu multă prudență, a unei doze de 0,25—0,50 mg (1—2 fiole), repetînd eventual după 4—8 ore. Efectul brutal comportă un risc crescut de *aritmii severe*.

8.2. ALTE MEDICAMENTE STIMULANTE ALE INIMII

În afara tonicardiacelor, unele amine simpatomimetice, glucagonul și aminofilina, au efect inotrop-pozitiv, fiind utilizate, în unele condiții, ca stimulante miocardice.

8.2.1. AMINELE SIMPATOMIMETICE FOLOSITE CA STIMULANTE ALE INIMII

Simpatomimeticele stimulează contracția miocardică și cresc debitul cardiac, provoacă tahicardie, grăbesc conducerea atrioventriculară. Aceste efecte se datoresc *stimulării receptorilor* $beta_1$*-adrenergici* de la nivelul miocardului contractil și a celui specific, cu creșterea consecutivă a cantității de AMPc și mărirea disponibilității de ioni de calciu pentru sarcomerii miocardici. Efectul inotrop al simpatomimeticelor este util în unele stări de insuficiență circulatorie prin deficit de pompă cardiacă.



Adrenalina *(epinephrine)*, introdusă în perfuzie intravenoasă, 10—30 mcg/minut, *crește forța contractilă* a inimii, mărește munca ventriculului stîng și debitul bătaie, provoacă tahicardie și crește minut-volumul cardiac. *Consumul de oxigen al miocardului este sporit* considerabil, ceea ce duce la micșorarea randamentului inimii. Se produce o ridicare moderată a presiunii sistolice (ca urmare a stimulării inimii) și o scădere a rezistenței periferice (prin vasodilatație la nivelul mușchilor striați, datorită acționării receptorilor beta$_2$-adrenergici); presiunea arterială medie marchează de obicei o creștere slabă. *Fluxul sanguin în teritoriile splanhnic și renal* este *diminuat* (prin vasoconstricție alfa-adrenergică). Datorită vasoconstricției se mărește întoarcerea venoasă la inimă. Aceleași efecte se obțin după injectarea subcutanată a 0,5—1,5 mg (absorbția este lentă, datorită vasoconstricției locale, iar inactivarea este rapidă).

Efectele cardiace ale adrenalinei sînt folosite în *sincopa cardiacă* (împreună cu stimularea mecanică a inimii sau șocul electric, ventilația artificială, corectarea acidozei și alte măsuri de terapie intensivă). În caz de asistolie sau după defibrilare se injectează intravenos 0,5 ml din soluția de adrenalină 1/1 000, efectuînd, în continuare, compresia intermitentă a inimii; dacă calea venoasă nu este disponibilă, adrenalina se injectează intracardiac (în aceeași doză). În prezența fibrilației ventriculare rezistente la electroșoc și lidocaină, injectarea intracardiacă sau intravenoasă a medicamentului poate crește amplitudinea complexelor de fibrilație, mărind eficacitatea defibrilării electrice. La bolnavii în criză Stockes-Adams, cu bloc atrioventricular complet și ritm ventricular foarte lent sau asistolie, se face masajul inimii și se injectează adrenalină intracardiac (0,5 mg) sau în perfuzie i.v. (soluție conținînd 3 mg/300 ml); cînd situația este mai puțin urgentă adrenalina se injectează subcutanat, cîte 0,2—0,3 mg la fiecare 1—2 ore.

Adrenalina trebuie indicată cu judiciozitate și prudență, deoarece poate provoca *accidente grave*. Injectarea i.v. de doze excesive poate fi cauză de hemoragie cerebrală. De asemenea există riscul declanșării fibrilației ventriculare, îndeosebi la bolnavii cu afecțiuni organice ale inimii, la cei în vîrstă și în prezența anesteziei cu hidrocarburi halogenate (halotanul și alte anestezice înrudite sensibilizează inima la efectul aritmogen). La bolnavii cu cardiopatie ischemică adrenalina poate declanșa infarctul acut. Alte reacții adverse, care pot fi spectaculoase și foarte neplăcute, deși mai puțin grave, sînt: anxietate, tremor, slăbiciune, palpitații, paloare, amețeli, cefalee, dificultate în respirație.

Izoprenalina *(isoprenaline, isoproterenol, isuprel)* este o catecolamină de sinteză cu efecte predominant beta-adrenergice.

Introdusă în perfuzie intravenoasă stimulează contracția miocardică și provoacă tahicardie importantă, uneori aritmii ectopice. Debitul cardiac crește pe seama măririi volumului de ejecție, dar mai ales a tahicardiei. Conducerea atrioventriculară este grăbită. Consumul de oxigen al inimii se mărește mult, depășind efectul de creștere a fluxului sanguin coronarian (care, probabil, este datorit predominant nevoilor metabolice crescute ale miocardului). Rezistența vasculară periferică scade, cea pulmonară mai puțin; întoarcerea venoasă crește. Dozele obișnuite nu modifică sau măresc ușor presiunea sistolică, micșorează presiunea diastolică și

TABELUL XL

CÎTEVA CARACTERISTICI ALE UNOR CATECOLAMINE FOLOSITE PENTRU EFECTUL STIMULANT MIOCARDIC

		Izoprenalină	Dopamină	Dobutamină
Acțiuni catecolaminice	alfa-adrenergice	0	+++ (doze mari)	+
	beta$_1$-adrenergice	+++	++	+++
	beta$_2$-adrenergice	++++	0	+
	dopaminergice	0	++	0
Avantaje terapeutice		stimularea inimii cu creșterea debitului cardiac; vasodilatație	stimularea inimii cu creșterea debitului cardiac; vasodilatație renală	stimularea electivă a inimii, cu creșterea debitului cardiac
Dezavantaje		tahicardie marcată; aritmii frecvente; favorizarea ischemiei miocardice	arteriolo- și venoconstricție (la dozele mari)	

medie; dozele mari scad mult presiunea medie. Efectul vasodilatator este marcat la nivelul musculaturii striate și relativ slab în teritoriul splanhnic și renal. La persoanele normale fluxul plasmatic renal și filtrarea glomerulară diminuează, crește concentrația de hormon antidiuretic circulant și scade diureza; la șocați fluxul plasmatic renal se mărește.

Efectul inotrop al izoprenalinei o indică în unele cazuri de *șoc*, care beneficiază de creșterea debitului cardiac și de vasodilatație. Este utilizată în șocul cardiogen cu presiune arterială normală sau cu acidoză severă, ca și în șocul bacteriemic. Deoarece efectul este de scurtă durată, substanța fiind repede inactivată sub influența catecol-0-metiltransferazei, se introduce în perfuzie intravenoasă continuă, sub formă de soluție conținînd 1 mg substanță activă la 500 ml soluție glucozată 5%. Viteza perfuziei se stabilește în funcție de efectul hemodinamic — obișnuit 1—6 mcg/minut, adică 10—60 de picături soluție, fără a depăși 10 mcg/minut. Creșterea frecvenței cardiace peste 130/minut și apariția de bătăi ectopice impun micșorarea dozei și controlul electrocardiografic.

Stimularea inimii prin izoprenalină poate fi utilă în *sincopa cardiacă*, cînd se folosește în aceleași condiții ca adrenalina. În asistolie se pot injecta intravenos 1—2 ml soluție 0,2/1 000, dacă există complexe *QRS* fără puls adecvat. Injectarea intracardiacă sau intravenoasă poate fi de

asememea avantajoasă în caz de fibrilație ventriculară rezistentă la electroșoc. În crizele Stockes-Adams prin bloc complet cu răspuns ventricular necorespunzător sau asistolie, se introduce în perfuzie intravenoasă o soluție conținînd izoprenalină 1—2 mg la 200 ml soluție glucozată 5%, cîte 5—20 picături/minut. În situații mai puțin urgente se injectează subcutanat cîte 0,2 mg la fiecare 3 ore, sau se administrează perlingual 10—20 mg la fiecare 3—4 ore.

Izoprenalina provoacă *deseori reacții adverse,* uneori grave. *Efectul aritmogen,* important, se traduce prin palpitații, tahicardie, aritmii ectopice, rareori fibrilație ventriculară. Medicamentul favorizează ischemia miocardică — s-au semnalat imagini electrocardiografice de infarcte subendocardice în timpul perfuziei. Uneori apar dureri anginoase. Cardiopatia ischemică reprezintă o contraindicație, riscul declanșării infarctului acut de miocard fiind mare. Alte efecte nedorite sînt: congestia feței, cefalee, amețeli, slăbiciune, tremor, sudorație.

Dopamina *(dopamine, intropin),* o altă catecolamină, are *efecte adrenergice și dopaminergice,* în funcție de doză. Perfuzată i.v. 10 mcg/kg și minut, *stimulează miocardul* prin efect $beta_1$-adrenergic direct și indirect (eliberează noradrenalină). Consecutiv crește forța contractilă și frecvența bătăilor inimii, este grăbită conducerea atrioventriculară. Se produce o creștere a debitului cardiac, mai mult pe seama efectului inotrop, mai puțin datorită tahicardiei. Miocardul muncește mai economic.

Dozele mici — 1,5—10 mcg/kg și minut — provoacă vasodilatație în teritoriile renal, mezenteric, coronarian și cerebral. *Vasodilatația renală,* caracteristică, se datorește probabil acționării unor receptori dopaminergici periferici. Se produce o creștere a filtrării glomerulare, a fluxului plasmatic renal, a *clearance*-ului osmolar, a diurezei și natriurezei. Efectul vasodilatator renal este marcat cînd funcția renală este alterată și cînd există vasoconstricție corticală; dopamina este capabilă să prevină insuficiența renală acută prin deficit de perfuzie.

Dozele obișnuite, în jurul a 10 mcg/kg și minut, nu modifică practic rezistența periferică totală, micșorarea rezistenței în teritoriul mezenteric și renal fiind compensată printr-o ușoară creștere a rezistenței în alte teritorii. Dozele ce depășesc 15 mcg/kg și minut provoacă predominant *vasoconstricție alfa-adrenergică,* inclusiv la nivelul vaselor renale, cu creșterea rezistenței periferice totale. De asemenea se produce venoconstricție, crește presiunea în capilarele pulmonare și presiunea de umplere a ventriculului stîng.

Dopamina este indicată în *tratamentul șocului,* fiind de ales la bolnavii cu oligurie și rezistență periferică normală sau scăzută. S-au semnalat rezultate bune în șocul cardiogen, traumatic sau hipovolemic, atunci cînd funcția renală este compromisă, beneficiul datorîndu-se atît creșterii debitului cardiac cît și vasodilatației renale. Se introduce în perfuzie intravenoasă continuă (deoarece este repede inactivată, cu un timp de înjumătățire plasmatic de circa 2 minute). Se începe cu doze mici, de 2—5 mcg/kg și minut, crescînd progresiv pînă la 20—50 mcg/kg și minut. Administrarea se face sub controlul stării clinice, al funcției miocardului, presiunii arteriale, volemiei și diurezei. Tahicardia, aritmiile, reducerea diurezei impun diminuarea dozei sau oprirea perfuziei. Dopamina poate fi utilă și după intervențiile chirurgicale pe inimă, în cazuri

selecţionate de insuficienţă cardiacă congestivă cronică (în condiţiile tratamentului complex cu tonicardiace, diuretice şi vasodilatatoare), ca şi în insuficienţa renală acută.

Dopamina este relativ bine suportată. Supradozarea poate provoca tahicardie, aritmii, dureri anginoase (dar mai puţin decît izoprenalina), hipertensiune arterială, greaţă şi vomă. Este necesară prudenţă la cardiaci, deoarece venoconstricţia şi creşterea întoarcerii venoase, care apar la dozele mari, pot precipita insuficienţa cardiacă. Hipertensiunea portală şi insuficienţa respiratorie acută sînt contraindicaţii relative.

Dobutamina *(dobutamine, dobutrex)* este un derivat de dopamină cu substituent aromatic voluminos la gruparea amină. Efectele sale se datoresc *stimulării predominante a receptorilor* $beta_1$*-adrenergici,* efectele $beta_2$ şi alfa fiind slabe.

Perfuzată intravenos, în condiţii circulatorii normele, cîte 2,5—10 mcg/kg şi minut, *stimulează contracţia miocardică,* provoacă tahicardie moderată şi creşte conducerea atrioventriculară, ridică uşor presiunea arterială. În prezenţa insuficienţei cardiace, dobutamina produce o creştere marcată a debitului cardiac (pînă la dublare), cu micşorarea presiunii de umplere a ventriculului sting, tahicardie slabă (chiar la dozele mari), scăderea rezistenţei periferice, scăderea rezistenţei arteriale pulmonare şi a presiunii în capilarele pulmonare. Indicii hemodinamici, alteraţi prin insuficienţă ventriculară stîngă, se ameliorează. Tonusul simpatic, crescut compensator în insuficienţa cardiacă, diminuează. Diureza este crescută, ca urmare a măririi debitului cardiac şi consecutiv a fluxului sanguin renal.

Dobutamina *creşte fluxul coronarian,* secundar măririi debitului cardiac şi micşorării presiunii de umplere a ventriculului. Consumul de oxigen al miocardului este crescut în mică măsură, prin tahicardia modestă. În infarct, medicamentul produce o ameliorare a raportului între aportul şi consumul de oxigen la nivelul inimii.

Proprietăţile dobutaminei sînt avantajoase în cazuri selecţionate de *insuficienţă cardiacă stîngă* prin infarct acut de miocard şi în cursul intervenţiilor chirurgicale pe inimă, după *bypass* cardio-pulmonar, în insuficienţa cardiacă stîngă cronică la coronarieni şi în cardiomiopatie. Se introduce în perfuzie intravenoasă continuă (deoarece este repede inactivată de catecol-0-metiltransferază, cu un timp de înjumătăţire plasmatic de 2,5 minute). Dozele obişnuite sînt de 2,5—10 mcg/kg şi minut (dar în anumite situaţii se poate creşte la 15—40 mcg). Asocierea cu vasodilatatoare (nitroprusiat) este uneori avantajoasă în insuficienţa cardiacă.

Medicamentul este relativ bine suportat. Provoacă relativ rar tahicardie marcată (la 10% dintre bolnavi), aritmii severe, hipertensiune arterială, dureri anginoase, cefalee, dispnee, greaţă. Este contraindicată în prezenţa obstrucţiei strînse la ejecţie, de exemplu în stenoza hipertrofică subaortică. Fibrilaţia atrială şi în general tahicardiile supraventriculare impun prudenţă, deoarece poate creşte frecvenţa ventriculară.

8.2.2. GLUCAGONUL

Glucagonul este o peptidă secretată de celulele pancreatice alfa-insulare. Reprezintă unul din factorii fiziologici de glicoreglare, avînd proprietatea de a mări glicogenoliza și gluconeogeneza, respectiv de a *crește glicemia*.

Hormonul are *efect stimulent asupra inimii*. Introdus intravenos în doză de 1—10 mg, în condiții hemodinamice normale, crește indexul cardiac, mărește viteza maximă de dezvoltare a presiunii în ventriculul stîng, provoacă tahicardie și ridică presiunea arterială medie. Efectul inotrop-pozitiv se dezvoltă în 3—4 minute, este maxim la 10—15 minute și se menține 20—30 minute.

La bolnavii cu insuficiență cardiacă, mai ales în sindromul de debit scăzut postoperator, glucagonul produce o creștere a debitului-bătaie și a minut-volumului cardiac, tahicardie și creșterea presiunii arteriale. În insuficiența cardiacă congestivă cronică, medicamentul este de obicei mai puțin eficace, deși în unele cazuri poate favoriza diureza și mobilizarea edemelor. Eficacitatea se păstrează atît la bolnavii deplin digitalizați, cît și în condițiile inimii deprimate prin propranolol (incapabilă să răspundă la stimularea catecolaminică).

În șocul cardiogenic prin infarct acut de miocard glucagonul poate mări debitul cardiac, presiunea sistolică și distolică și debitul urinar. Consumul de oxigen al miocardului și fluxul sanguin coronarian cresc paralel.

Stimularea miocardului prin glucagon se datorește acționării unor receptori specifici, deosebiți de cei adrenergici. Ca și catecolaminele, hormonul hiperglicemiant crește activitatea adenilciclazei, provocînd acumularea de AMPc, probabil responsabil de efectele inotrop- și cronotrop-pozitiv.

Glucagonul este indicat în șocul cardiogen prin infarct miocardic, în sindromul de debit cardiac scăzut prin insuficiență cardiacă după *bypass* cardiopulmonar, la bolnavii cu deprimare miocardică produsă de propranolol sau alte blocante beta-adrenergice și în cazuri selecționate de insuficiență cardiacă cronică congestivă, refractară la tratamentele obișnuite. Se administrează în perfuzie intravenoasă lentă, dizolvat în soluție de glucoză 5%. Doza utilă este de 4 mg/oră.

Ca reacții adverse, greața și voma sînt frecvente mai ales la dozele mari. Perfuzia prelungită poate provoca hiperglicemie, iar la întrerupere, hipoglicemie. Glucagonul trebuie folosit cu multă prudență la bolnavii cu tahiaritmii supraventriculare, deoarece — crescînd conducerea atrioventriculară — poate mări frecvența ventriculară. De asemenea se impune grijă în feocromocitom, considerînd capacitatea hormonului de a elibera catecolamine din tumoare.

8.2.3. AMINOFILINA

Teofilina *(theophylline)*, alcaloid xantinic și mai ales derivatul mai solubil — *teofilinetilendiamina* — cunoscută sub numele de **aminofilină** *(aminophylline, miofilin)*, *stimulează miocardul*. Efectul a fost atribuit

acumulării de AMPc (prin inhibarea degradării acestuia de către fosfodiesterază) sau antagonizării competitive a adenozinei (metabolit cu funcții de autacoid).

Injectată intravenos la bolnavii cu insuficiență cardiacă, aminofilina mărește forța contractilă, crește debitul-bătaie, provoacă tahicardie, reduce presiunea în atriul drept și micșorează presiunea venoasă. Efectul, de intensitate mică, apare aproape imediat și se menține 20—30 minute. Rezistența periferică scade datorită acțiunii vasodilatatoare, dar presiunea arterială nu este de obicei modificată. Aminofilina provoacă vasodilatație coronariană. Mărirea fluxului coronarian este însă obișnuit depășită de creșterea consumului de oxigen al miocardului. În teritoriul cerebral se produce vasoconstricție. Alt efect, de interes, constă în stimularea slabă a diurezei, consecutiv creșterii fluxului sanguin renal și inhibării reabsorbției tubulare a sodiului.

Aminofilina este folosită limitat în cardiologie. Se recomandă uneori ca medicație adjuvantă în insuficiența cardiacă cronică, unde se administrează oral, cîte 200 mg de 2—3 ori/zi, la mese (pentru a evita iritația gastrică). De asemenea poate fi utilă în edemul pulmonar acut: se injectează 500 mg intravenos lent, în 15 minute, doza putînd fi repetată de 3—4 ori, după nevoie (această doză realizează concentrația sanguină eficace, de 10—20 mcg/ml).

Introducerea intravenoasă impune multă prudență, deoarece poate fi cauză de aritmii severe și prăbușire tensională. S-au semnalat cazuri de moarte subită la injectarea rapidă, atribuite precipitării de teofilină liberă, care realizează concentrații excesive la nivelul inimii.

CÎTEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

DIGITALICE

Digitalină — *soluție* hidroalcoolică glicerinată *pentru uz intern,* conținînd digitoxină 1‰ sau 1 mg la 1 g soluție, respectiv la 50 de picături (flacon cu 10 ml).

Digitalis — *comprimate* conținînd pulbere de frunze de *Digitalis purpurea* 100 mg (tub cu 20 bucăți).

Nidacil — *comprimate* conținînd acetildigitoxină 0,2 mg (flacon cu 20 bucăți); *soluție pentru uz intern* conținînd acetildigitoxină 0,5 mg/25 picături (flacon cu 10 ml); *supozitoare* conținînd acetildigitoxină 0,5 mg (cutie cu 6 bucăți); *fiole* conținînd acetildigitoxină 0,2 mg (cutie cu 5 bucăți).

Digoxin — *comprimate* conținînd digoxină 0,25 mg (flacon cu 40 bucăți); *soluție pentru uz intern* conținînd digoxină 0,5 mg/30 picături (flacon cu 10 ml); *fiole* conținînd digoxină 0,5 mg (cutie cu 5 bucăți).

Lanatozid C — *drajeuri* conținînd lanatozidă C 0,25 mg (flacon cu 40 bucăți); *soluție pentru uz intern* conținînd lanatozidă C 1 mg/30 picături (flacon cu 10 ml).

Deslanozid — *fiole* conținînd dezacetillanatozidă C 0,4 mg (cutie cu 5 bucăți).

Strofantină — *fiole* conținînd strofantină G (ouabaină) 0,25 mg sau 0,125 mg (cutie cu 10 bucăți).

Adrenalină — *fiole* conţinînd adrenalină clorhidrică 1 mg (cutie cu 100 bucăţi).

Izoprenalină — *fiole* conţinînd izoprenalină clorhidrică 0,2 mg (cutie cu 5 bucăţi).

Miofilin — *fiole* conţinînd aminofilină 48 mg, respectiv 240 mg (cutie cu 5 bucăţi); *comprimate* conţinînd aminofilină 100 mg (tub cu 10 bucăţi).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ANDERSON G. J. — Digitalis intoxication, *Geriatrics*, 1980, *35*, 6, 57; BINNION P. F. — The absorbtion of digoxin tablets, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1974, *16*, 807; CHEYMOL G., JAILLON P., BERNHEIM C., GILBERT J. C. — Hétérosides cardiotoniques, în „Pharmacologie clinique" (sub red. *Giroud J. P.*), vol. 1, Ed. Masson, Paris, 1978, p. 375—404; CHUNG E. K. — L'intoxication digitalique, *Rev. Méd. (Paris)*, 1974, *15*, 737; CONSTANTINESCU I. — Date noi în farmacoterapia glicozizilor tonicardiaci, *Viaţa med.*, 1973, *20*, 9, 419; CRISTODORESCU R., GAVRILESCU Şt., DEUTSCH G., POPOVICIU V., CONSULEA L., LUCA C. — Therapeutic effects and pharmacokinetics of beta-methyldigoxin, *Rev. Roum. Méd. (Med. Int.)*, 1981, *19*, 3, 265; CRISTODORESCU R., DEUTSCH G., BERGER E., LUCA C., CONSULEA L., GAVRILESCU Şt. — Radioimunodozarea digoxinei plasmatice în diagnosticul toxicităţii digitalice, *Med. int. (Buc.)*, 1979, 1, 241; DIETRICH J., DIACONO J. — Les effets électrophysiologiques de digitaliques sur l'activité électrique du myocarde, *Rev. Méd (Paris)*, 1974, *15*, 397; DOHERTY J. E. — Digitalis glycosides, *Ann. Intern. Med.*, 1973, *79*, 229; GAVRILESCU Şt., LUCA C. — Supradozajul şi intoxicaţia digitalică în practica medicală, *Viaţa med.*, 1974, *29*, 9, 465; GAVRILESCU Şt., CRISTODORESCU R., DEUTSCH G., PUSCHIŢA M., POPOVICIU V., MIHALAS I. — Studiul biodisponibilităţii unor preparate digitalice, *Med, int. (Buc.)*, 1979, 3, 233; GAVRILESCU Şt., STREIAN C. — Efectele cardiovasculare ale glucogenului, *Med. int. (Buc.)*, 1972, *24*, 4, 441; GAVRILESCU Şt. STREIAN C., CRISTODORESCU R., LUCA C., DRĂGULESCU I., DEUTSCH G. — Digitalizarea şi practica medicală, Ed. Facla, Timişoara, 1978; GAVRILESCU Şt., STREIAN C., POP T., COTOI S., VOICULESCU V. — Utilizarea unor stimulatori beta-adrenergici în tratamentul stărilor critice ale aparatului cardiovascular, *Med. int. (Buc.)*, 1970, 10, 1 201; GOLDBERG L. J. — Cardiovascular and renal actions of dopamine, potential clinical applications, *Pharmacol. Rev.*, 1972, *24*, 1; GOLDBERG L. J., HSIEH Y. Y., RESNEKOV L. — Newer catecholamines for treatment of heart failure and shock; an update on dopamine and a first look at dobutamine, *Progr. Cardiovasc. Dis.*, 1977, *19*, 327; GREEF K. (sub red.) — Cardiac glycosides, vol. I şi II, Ed. Springer, Berlin, 1981; HOFFMAN B. F., BIGGER J. Th. — Digitalis and allied cardiac glycosides, în Goodman and Gilmans's „The pharmacological basis of therapeutics", ed. a VI-a, Ed. MacMillan, New York, 1980, p. 729—860; JEWITT D., BIRKHEAD J., MITCHELL A., DOLLERY C. — Clinical cardiovascular pharmacology of dobutamine, *Lancet*, 1974, *2*, 363; LAURENT M. — Drogues en rapport avec le système sympathique utilisées dans les états de choc, *Ars Medici*, 1980, *35*, 1, 15; MANOLESCU Em. — Medicaţia cardiotonică, *Viaţa med.*, 1972, *19*, 18, 841; MARKS B. H., WEISSLER A. H. — Basic and clinical pharmacology of digitalis, Ed. Thomas Springfield III, 1972; MIHAIL A., POPESCU P. — Aspecte actuale în tratamentul digitalic, *Viaţa med.*, 1970, *17*, 21, 963; SCHAUMANN W., KAUFMANN B. — Résorbtion, distribution et élimination des glucosides digitaliques, „Actualités Pharmacologiques", 31e série, Ed. Masson, Paris, 1979; STORSTEIN O. — Symposium on digitalis, Glydendal Norsk, Oslo, 1973; TILLEMENT J. P., SINGLAS E. — Métabolisme et pharmacocynétique des hétérosides cardiotoniques chez l'homme, *Rev. Méd. (Paris)*, 1974, *12*, 753. TUTTLE R. R., MILLS J. — Dobutamine, *Circ. Res.*, 1975, *36*, 185; ZAMFIRESCU C., VERINCEANU V., ANDRONIC C. — Indicaţiile şi contraindicaţiile tratamentului digitalic în insuficienţa cardiacă, *Rev. sanit. milit.*, 1976, *6*, 639.

9. ANTIARITMICELE

Antiaritmicele sînt medicamente utile profilactic și curativ în aritmiile cardiace. Beneficiul terapeutic se datorește înlăturării unor dereglări ale automatismului sau/și ale conducerii impulselor la nivelul inimii.

Funcția miocardului este caracterizată printr-o secvență de modificări ale potențialului transmembranar, corespunzătoare unei secvențe de mișcări ionice din mediul intra- și extracelular. Pe fondul unor curenți bazali de K^+ către exterior și de Na^+, Ca^{2+}, către interior, survin în etape, translocări ionice caracteristice, responsabile de depolarizare, de repolarizare, de potențialul de acțiune și de potențialul de repaus. Excitația spontană sau provocată determină o depolarizare bruscă — faza 0 — mai puțin rapidă pentru nodul sinuzal și nodul atrioventricular, mai rapidă pentru sistemul Hiss-Purkinje și miocardul contractil. Fenomenul se datorește unui influx de Na^+, rapid și de scurtă durată. Procesul de repolarizare, care urmează, cuprinde 3 faze. Repolarizarea rapidă — faza 1 — se datorește opririi influxului rapid al Na^+ și activării unui eflux de Cl^-. În faza a 2-a a repolarizării — de platou — efluxul bazal de K^+ este diminuat, în același timp fiind activat un influx de Ca^{2+} (canal lent). Ionii de calciu, care pătrund în celulele miocardice în această fază, sînt indispensabili pentru procesul de contracție (permit cuplarea excitație-contracție). În faza a 3-a — de repolarizare rapidă către valorile potențialului de repaus — crește efluxul de K^+ și se oprește influxul de Ca^{2+}. În timpul diastolei, potențialul de repaus — faza a 4-a — este menținut prin intervenția pompelor de Na^+, K^+ și Ca^{2+}, mecanisme active care asigură un mediu intracelular bogat în ioni de potasiu și sărac în ioni de sodiu și de calciu. Pentru țesutul specific — nodul sinuzal, nodul atrioventricular și în parte sistemul Hiss-Purkinje — în timpul diastolei se produce o depolarizare lentă spontană, datorită influxului bazal de Na^+, Ca^{2+}, care depășește efluxul de K^+. Această *depolarizare lentă, diastolică* declanșează spontan, cînd ajunge la o valoare critică, depolarizarea rapidă (faza 0), stînd la baza automatismului care caracterizează miocardul specific, capabil să genereze impulsuri. Celulele nodului sinuzal, care se descarcă cel mai frecvent, determină ritmul inimii, avînd funcție de *pace-*

maker fiziologic. Influențele vegetative asupra nodului sinuzal permit ajustarea frecvenței cardiace, în funcție de nevoile organismului: simpaticul și catecolaminele cresc viteza depolarizării diastolice și provoacă tahicardie, parasimpaticele o scad și provoacă bradicardie.

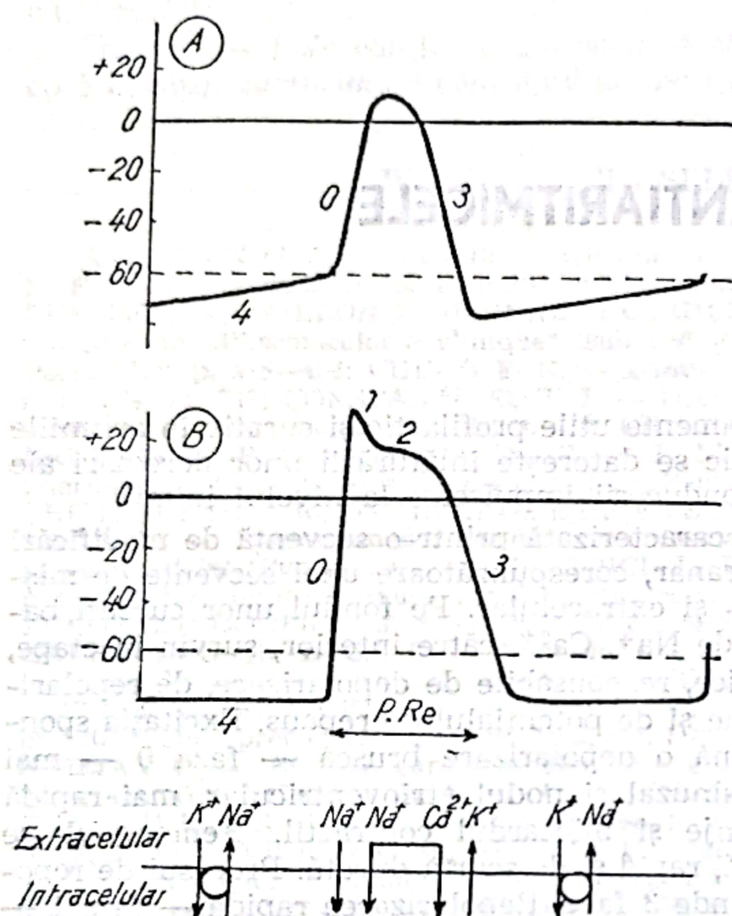


Fig. 29. — Reprezentarea schematică a electrogramei celulare la nivelul unei celule miocardice cu automatism propriu (A) și al unei celule fără automatism propriu (B).

Suprimarea *pacemaker*-ului fiziologic sau creșterea automatismului altor celule ale țesutului specializat determină apariția de *focare de aritmie ectopică*, care preiau funcția de *pacemaker*. Ischemia, acidoza, intoxicațiile etc. sînt factori patologici, capabili să transforme celulele miocardice din *pacemaker* latent în *pacemaker* manifest.

Principalele substanțe *antiaritmice deprimă automatismul*. Efectul este mai marcat la nivelul focarelor de automatism ectopic decît al nodului sinuzal. Ele acționează prin inhibarea depolarizării spontane diastolice (faza 4). Scăderea vitezei depolarizării, respectiv micșorarea pantei acestui proces electric, face ca valoarea critică pentru declanșarea potențialului de acțiune să fie atinsă mai tîrziu. În plus, parte dintre aritmice cresc pragul de declanșare a potențialului de acțiune, ceea ce întîrzie și mai mult descărcarea.

Conducerea impulsului în miocard depinde de viteza maximă a depolarizării sistolice (faza 0) și de amplitudinea potențialului de acțiune. Cu cît viteza depolarizării sistolice este mai mare și potențialul de acțiune mai amplu, cu atît conducerea este mai rapidă.

O altă proprietate importantă este *responsivitatea membranară* — capacitatea membranei celulelor miocardice de a răspunde la impulsul propagat. Responsivitatea este cu atît mai mare cu cît valoarea potențialului de repaus (faza 4), în momentul excitației, este mai mare. Curba responsivității redă viteza maximă a depolarizării pentru diferite valori ale potențialului de repaus. Cînd potențialul de repaus este mare, viteza maximă a depolarizării crește, respectiv conducerea este mai rapidă.

În funcţie de viteza conducerii se descriu fibre miocardice cu răspuns rapid şi fibre cu răspuns lent. Miocardul contractil atrial, ventricular şi sistemul Hiss-Purkinje au un potenţial de repaus mare, de minus 80—95 mV şi o conducere rapidă; depolarizarea depinde, în principal, de canalul sodic rapid. Nodul sinuzal şi nodul atrioventricular au un poten-

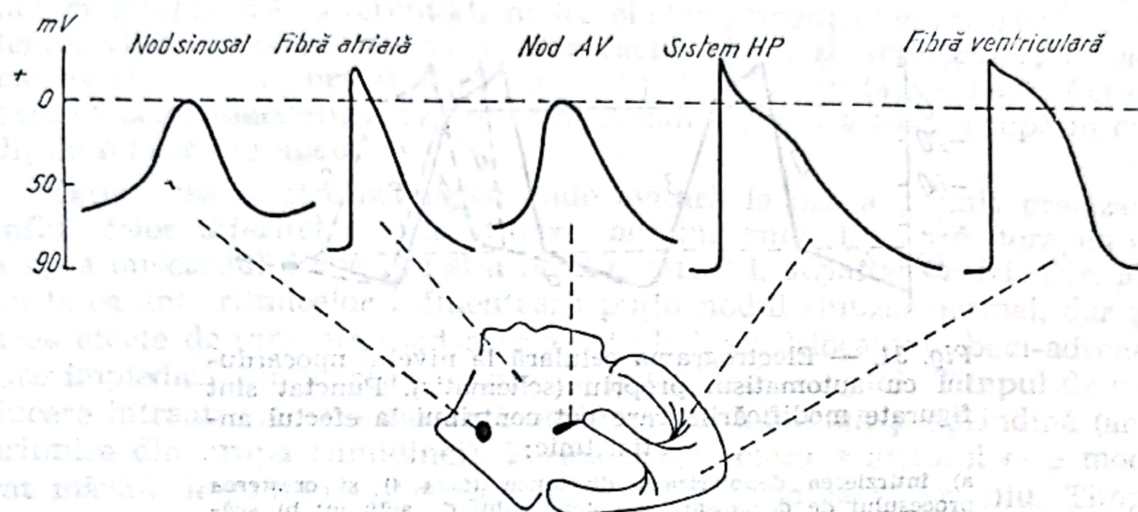


Fig. 30. — Potenţiale monocelulare cardiace la nivelul diferitelor componente ale miocardului (după **Puech P.** — *Rev. Prat.*, 1975, *25*, 45, 3 421.

ţial de repaus mic, de minus 60—70 mV şi o viteză de conducere lentă; depolarizarea depinde, în principal, de canalul sodo-calcic, lent. Răspunsul rapid se poate transforma în răspuns lent, atunci cînd ţesutul miocardic contractil şi al sistemului Hiss-Purkinje se depolarizează parţial sub influenţa ischemiei sau altor condiţii patologice.

Celulele miocardice excitate, depolarizate, sînt inexcitabile, găsindu-se în *perioada refractară efectivă*. Durata acestei perioade este legată de durata potenţialului de acţiune. Prin repolarizare, la un moment dat capacitatea de răspuns la stimuli revine.

Viteza conducerii, responsivitatea membranară şi durata perioadei refractare sînt parametrii al căror echilibru asigură o funcţionalitate normală a miocardului. Deoarece muşchiul cardiac constituie un sinciţiu funcţional, excitaţia se propagă în toate direcţiile, prin conducere ortogradă şi retrogradă. Potenţialele de acţiune care circulă pe diferite căi se ciocnesc în anumite puncte, stingîndu-se reciproc — fenomenul de *extincţie*. Scăderea marcată a vitezei de conducere, scurtarea importantă a potenţialelor de acţiune şi a perioadei refractare, în anumite porţiuni de miocard, determină propagarea impulsului într-o singură direcţie, împiedicînd procesul de extincţie şi generînd *aritmii ectopice prin reintrare*. Iniţierea acestor aritmii presupune depolarizarea unei porţiuni limitate din ţesutul de conducere, care blochează impulsul pentru una din cele 2 direcţii din care acesta soseşte, orientîndu-l pe o cale circulară, autoîntreţinută.

Medicamentele antiaritmice pot *întîrzia sau grăbi conducerea*. Chinidina, de exemplu, scade viteza maximă a depolarizării sistolice şi ampli-

tudinea potențialului de acțiune, întîrziind conducerea. Efectul se datorește inhibării pătrunderii rapide a Na^+ și lente a Ca^{++} în celulele miocardice, deci inhibării depolarizării. Întîrzierea conducerii este asociată cu micșorarea responsivității membranare — viteza depolarizării este mai mică la orice voltaj (curba responsivității este deplasată spre stînga).

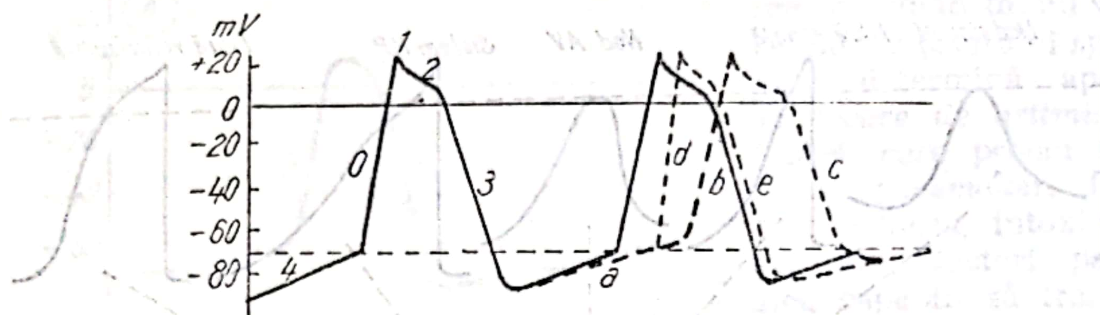


Fig. 31. — Electrograma celulară la nivelul miocardului cu automatism propriu (schematic). Punctat sînt figurate modificările care pot contribui la efectul antiaritmic:

a) întîrzierea depolarizării diastolice (faza 4) și creșterea procesului de declanșare a potențialului de acțiune; b) scăderea vitezei depolarizării diastolice (faza 0); c) prelungirea repolarizării (mai ales faza 2) cu creșterea duratei potențialului de acțiune și a perioadei refractare efective; d) creșterea vitezei depolarizării sistolice; e) scurtarea repolarizării cu scăderea duratei potențialului de acțiune.

Alte substanțe, cum sînt lidocaina și fenitoina, nu influențează obișnuit conducerea și responsivitatea; în anumite condiții însă (depolarizare, conducere întîrziată și responsivitate scăzută), ele cresc polaritatea și măresc responsivitatea (curba responsivității membranare se deplasează la dreapta).

Durata potențialului de acțiune și a perioadei refractare sînt de asemenea modificate diferit de către diversele antiaritmice. Chinidina și substanțele înrudite sau amiodarona, de exemplu, măresc puțin durata potențialului de acțiune și considerabil durata perioadei refractare efective, ca urmare a întîrzierii procesului de repolarizare. Lidocaina și fenitoina scad durata potențialului de acțiune și mai puțin pe aceea a perioadei refractare efective. Pentru ambele tipuri de substanțe raportul dintre perioada refractară efectivă și durata potențialului de acțiune devine mai mare.

Modificarea conducerii în miocard și a responsivității membranare, ca și creșterea perioadei refractare prin antiaritmice, pot contribui la restabilirea echilibrului între aceste proprietăți, atunci cînd ele sînt dereglate patologic. *Procesul de reintrare* poate fi *întrerupt* prin transformarea blocului unidirecțional, care îl generează, în bloc bidirecțional. O altă modalitate constă în îndepărtarea blocului unidirecțional, ceea ce permite transmiterea impulsului în ambele direcții, deci stingerea reciprocă.

Majoritatea antiaritmicelor acționează *direct asupra miocardului*, modificînd procesele de translocare ionică, responsabile de evoluția potențialului transmembranar. Propranololul și alte blocante beta-adrenergice,

și în oarecare măsură amiodarona, își datoresc proprietățile antiaritmice *împiedicării influențelor aritmogene ale stimulării simpatice — catecolaminergice.*

Influențarea automatismului, conducerii, responsivității membranare și a perioadei refractare prin antiaritmice nu reprezintă un fenomen unitar, ci interesează, diferențiat, nodul sinuzal, nodul atrioventricular, sistemul Hiss-Purkinje, miocardul contractil, atrial și ventricular; de asemenea miocardul normal și cel bolnav pot fi influențate diferit. Aceasta explică particularitățile diverselor medicamente din această grupă în condițiile folosirii terapeutice.

Explorarea electrofiziologică endocavitară la om a permis precizarea influențelor diferitelor antiaritmice, administrate în doze terapeutice, asupra miocardului specific și a celui contractil, atrial și ventricular. Majoritatea antiaritmicelor influențează puțin nodul sinuzal normal, dar pot avea efecte deprimante cînd acesta este bolnav. Blocantele beta-adrenergice împiedică stimularea sinuzală de natură adrenergică. Timpul de conducere intraatrială este moderat prelungit de ajmalină și aprindină (antiaritmice din grupa chinidinei). Perioada refractară a atriului este moderat mărită de chinidină, procainamidă, disopiramidă și bretiliu. Timpul de conducere prin nodul atrioventricular este mult prelungit de propranolol și verapamil și moderat prelungit de disopiramidă, aprindină și amiodaronă. Perioada refractară a nodului atrioventricular este mult mărită de propranolol și amiodaronă și moderat de disopiramidă, aprindină și lidocaină. Timpul de conducere în sistemul Hiss-Purkinje este mult prelungit de chinidină, procainamidă, ajmalină și aprindină. Chinidina și procainamida cresc mult perioada refractară în sistemul Hiss-Purkinje, amiodarona și bretiliul o cresc moderat. Lidocaina și fenitoina nu modifică timpul de conducere și scad perioada refractară în sistemul Hiss-Purkinje; în prezența tulburărilor de conducere preexistente pot deprima conducerea intraventriculară.

Antiaritmicele sînt obișnuit clasificate după modificările electrofiziologice monocelulare, pe care le provoacă la nivelul celulelor miocardului atrial sănătos *(Vaugahn-Williams)*. Au fost descrise astfel 4 clase de substanțe active:

— *clasa I* cuprinde în principal *chinidina, procainamida, lidocaina* și *fenitoina*, substanțe care stabilizează membranele și micșorează viteza de depolarizare (faza 0), fără să modifice potențialul de repaus și durata potențialului de acțiune;

— *clasa II* cuprinde *blocantele beta-adrenergice*, care își datoresc efectele blocării competitive a receptorilor beta-adrenergici, respectiv privării inimii de controlul simpatic catecolaminergic;

— *clasa III* este reprezentată de *amiodaronă*, antiaritmic care întîrzie repolarizarea, prelungește durata potențialului de acțiune a fibrelor atriale și crește perioada lor refractară, fără să modifice viteza depolarizării;

— *clasa IV* are drept component principal *verapamilul*, care întîrzie influxul calcic în timpul fazei de platou a repolarizării (faza 2).



Această clasificare prezintă interes farmacodinamic, dar nu ține seama de efectele antiaritmicelor asupra țesutului miocardic specific; ea nu permite decît în mică măsură predicția avantajelor și inconvenientelor în tratamentul aritmiilor.

9.1. CHINIDINA, PROCAINAMIDA ȘI ALTE ANTIARITMICE ÎNRUDITE

9.1.1. CHINIDINA

Chinidina *(quinidine)* este un alcaloid din *scoarța de Cinchona*, unde se găsește alături de chinină, al cărei dextroizomer este.

Efectul principal este cel antiaritmic. În ansamblu, chinidina micșorează panta depolarizării diastolice și crește pragul de declanșare a potențialului de acțiune, inhibînd automatismul miocardic, scade viteza maximă a depolarizării sistolice, scade amplitudinea potențialului de acțiune și diminuează responsivitatea membranară, întîrziind procesul de conducere, prelungește repolarizarea, mărind durata potențialului de acțiune și mai ales pe aceea a perioadei refractare. Consecutiv alcaloidul este eficace terapeutic în aritmiile prin automatism anormal și în cele prin reintrare.

Automatismul sinuzal este puțin influențat de dozele obișnuite la om, acțiunea deprimantă directă fiind mascată, uneori chiar depășită, de consecințele stimulante asupra inimii ale inhibării influențelor vagale. Activitatea sinuzală poate fi deprimată în sindromul de nod sinuzal bolnav. Timpul de conducere intraatrial este nemodificat; *perioada refractară a atriului este moderat crescută*. Chinidina are o acțiune slabă de grăbire a conducerii prin nodul atrioventricular, de scurtare a perioadei refractare a acestuia.

La nivelul *sistemului Hiss-Purkinje* se produce o diminuare marcată a tendinței de descărcare spontană, cu *micșorarea* consecutivă a *automatismului. Conducerea* în acest sistem este *întîrziată*, iar *perioada refractară mult crescută*, mai ales în prezența unor tulburări de conducere preexistente. La bolnavii cu sindrom WPW, chinidina *întîrzie conducerea și prelungește perioada refractară a căii accesorii.*

Electrocardiografic, dozele terapeutice la om provoacă obișnuit o ușoară tahicardie, prelungesc intervalul *PR*, lărgesc complexul *QRS* și prelungesc intervalul *Q—T. Lărgirea complexului QRS* este caracteristică și proporțională cu concentrația plasmatică, putînd servi la monitorizarea efectului medicamentului.

Efectele chinidinei se exercită direct asupra miocardului. Mecanismul intim nu este precizat. Alcaloidul provoacă probabil o *scădere a permeabilității membranare pentru ionii de sodiu* (micșorarea conductanței, diminuarea capacității canalelor pentru sodiu de a se deschide sub influența efectului depolarizant, și, posibil, pentru ionii de potasiu.

Chinidina are și *proprietăți parasimpatolitice*, cu consecințe cardiostimulatoare, care antagonizează și pot depăși acțiunea deprimantă directă, fiind uneori cauză de tahicardie semnificativă și de facilitare a conducerii atrioventriculare. De asemenea are acțiune blocantă alfa-adre-

nergică, ceea ce alături de acțiunea vasodilatatoare directă poate fi cauză de hipotensiune.

Chinidina se absoarbe bine din intestin, disponibilitatea medie fiind de 80% pentru sulfatul și de 71% pentru gluconatul de chinidină. Concentrația plasmatică se realizează în 1—4 ore (mai repede pentru sulfat, mai lent pentru gluconat). Se leagă în proporție relativ mare (70—85%) de proteinele plasmatice (mai puțin la cirotici) și de hemoglobina eritrocitară. Concentrația plasmatică terapeutică este de 2,5—6 mcg/ml, iar cea toxică de 6—14 mcg/ml. Volumul aparent de distribuție este de 2—3 l/kg, alcaloidul acumulîndu-se în multe țesuturi (cu excepția creierului); în miocard se localizează la nivelul sarcolemei și mitocondriilor. Este în mare parte metabolizată în ficat, dar variațiile individuale sînt mari. Se excretă în urină în proporție de 10—20% sub formă neschimbată, restul ca metaboliți. Excreția se face prin filtrare glomerulară și secreție tubulară, parte din alcaloid reabsorbindu-se tubular; reacția acidă a urinei favorizează eliminarea. *Clearance*-ul plasmatic total mediu este de 4,7 ml/minut și kg, iar timpul de înjumătățire este de 6,7 ore (mai mult în insuficiența hepatică și la bătrîni).

Chinidina se administrează de regulă oral, sub formă de sulfat, în doză de 200—600 mg la fiecare 6 ore; pentru tratamentul de durată se folosesc doze mai mici — 200—400 mg la 8 ore. Există și preparate *retard*. Calea intravenoasă este folosită excepțional și numai sub control clinic, electrocardiografic și al presiunii arteriale; se introduc cîte 16 mg/minut (din soluția conținînd 800 mg chinidină gluconat sau sulfat la 50 ml glucoză 5%).

Chinidina este un *antiaritmic cu spectru larg*, eficace atît în aritmiile atriale, cît și în cele ventriculare. Este indicată, în principal, pentru tratamentul extrasistolelor atriale, joncționale și ventriculare, pentru refacerea ritmului sinuzal în flutterul și fibrilația atrială (de preferință după pretratament digitalic, pentru a evita consecințele unei eventuale favorizări a transmisiei atrioventriculare prin efect parasimpatolitic), pentru menținerea ritmului sinuzal după conversia electrică a flutterului și fibrilației, pentru profilaxia aritmiilor provocate de electroșoc, pentru oprirea tahicardiei ventriculare și suprimarea episoadelor de tahicardie paroxistică din cadrul sindromului WPW.

Chinidina este un *medicament greu de mînuit*. Încă de la începutul tratamentului provoacă frecvent reacții adverse, care impun oprirea administrării la circa 30% dintre bolnavi. În tratament cronic variațiile individuale mari în metabolizare, ca și indicele terapeutic mic, fac dozarea dificilă.

Toxicitatea cardiacă este mare. Semnalele electrocardiografice ale acesteia sînt: prelungirea intervalului *QRS* cu 50% sau mai mult, prelungirea marcată a intervalului *Q—T*, scăderea voltajului complexului *QRS*. Dozele mari pot produce bloc atrioventricular (prin bloc de ramură bilateral). Uneori apar, paradoxal, aritmii generate de asincronismul repolarizării ventriculare — extrasistole, tahicardie, excepțional fibrilație ventriculară; aceste fenomene sînt independente de doză și sînt favorizate de hipokaliemie. S-au semnalat accidente hipotensive în condițiile injectării intravenoase, mai ales la bolnavii cu funcție cardiovasculară compromisă. Alte reacții adverse frecvente constau în: tulburări digestive,



greață, vomă, diaree, care pot apărea de la primele doze și obligă, deseori, la oprirea tratamentului. Dozele mari provoacă fenomene toxice minore, cunoscute sub numele de *cinconism: tinitus* și diminuarea auzului, tulburări de vedere, greață și vărsături, cefalee, tulburări psihice. Sînt posibile *reacții alergice*, care se manifestă prin febră, accese de astm, colaps, chiar șoc anafilactic, trombocitopenie tardivă severă.

Chinidina este *contraindicată* la bolnavii cu bloc atrioventricular complet, deoarece în această situație poate opri inima prin suprimarea ritmului idioventricular. Se impune multă prudență, eventual evitarea medicamentului, în prezența insuficienței cardiace și a hipotensiunii arteriale, în intoxicația digitalică (poate agrava tulburările de conducere) și în caz de hiperkaliemie (deprimarea miocardică este accentuată).

În folosirea chinidinei trebuie avute în vedere *interacțiunile* posibile cu alte medicamente. Asocierea cu propranolol permite reducerea dozei de chinidină la jumătate (efect sinergic). Asocierea de vasodilatatoare necesită grijă, considerînd riscul accidentelor hipotensive. Fenitoina, fenobarbitalul și alte inductoare enzimatice favorizează metabolizarea antiaritmicului și îi scurtează efectul. Dozele mari de bicarbonat și acetazolamida favorizează eliminarea chinidinei. Administrarea de chinidină la bolnavii sub tratament cu digoxină este urmată de creșterea considerabilă a concentrației de tonicardiac, impunînd micșorarea dozei acestuia.

9.1.2. PROCAINAMIDA

Procainamida *(procainamide, pronestyl)* este un compus de sinteză, care are *acțiuni similare chinidinei asupra miocardului.*

Se absoarbe bine cînd se administrează oral, cu o disponibilitate de 75—95%; absorbția este mai slabă în primele zile după infarctul acut de miocard. Se leagă puțin de proteinele plasmatice (15—20%). Concentrațiile plasmatice eficace sînt de 3—6 mcg/ml, iar cele toxice de 9—14 mcg/ml. Este distribuită repede în țesuturi; volumul aparent de distribuție este de circa 2 l/kg, mai puțin în condiții de insuficiență cardiacă și șoc (circa 1,5 l/kg). Este metabolizată în proporție relativ mică în ficat, principalul metabolit — N-acetilprocainamida — fiind activ asupra inimii. N-acetiltransferaza, enzima responsabilă de metabolizare, prezintă o variație genetică bimodală, similară celei descrise în cazul acetilării izoniazidei. Eliminarea renală se face în proporție de 50—70%, sub formă nemetabolizată. *Clearance*-ul plasmatic total este de circa 10 ml/minut și kg, în condițiile acetilării rapide și de 8,5 ml/minut și kg, la acetilatorii lenți. Timpul de înjumătățire plasmatic este de aproximativ 3 ore, ceea ce explică durata relativ scurtă a efectului. În insuficiența renală și în insuficiența cardiacă concentrația sanguină a procainamidei și N-acetilderivatului crește, iar timpul de înjumătățire se prelungește la 6—8 ore.

Procainamida se administrează intravenos (în situațiile de urgență) sau oral. Introducerea intravenoasă se poate face intermitent, cîte 100 mg injectate în decurs de 1 minut, la intervale de 2—5 minute, sub controlul electrocardiogramei și presiunii arteriale, pînă la obținerea efectului sau la apariția reacțiilor adverse, fără a depăși doza totală de 1 g. O altă modalitate constă în perfuzarea unei doze de 600 mg (cîte 20 mg/minut).

Pentru întreţinerea efectului se fac perfuzii cu 500—1 000 mg la fiecare 6 ore, apoi se trece la calea orală. În condiţii cronice se administrează oral 2—4 g/zi, fracţionat, la intervale de 3—4 ore; la cardiaci şi renali intervalul între doze trebuie mărit la 6—8 ore, datorită prelungirii timpului de înjumătăţire, cu tendinţă la acumulare. Pentru stabilirea corectă a dozei se recomandă înregistrări electrocardiografice continue (Holter), care permit obiectivarea şi cuantificarea eficacităţii; la nevoie se determină concentraţia plasmatică a procainamidei şi metabolitului N-acetilat.

Procainamida are *aceleaşi indicaţii ca şi chinidina*. Rezultate bune se obţin în tahicardia paroxistică şi extrasistolele ventriculare; poate fi folosită pentru reducerea tahicardiei ventriculare, dacă condiţiile hemodinamice sînt satisfăcătoare, ca şi pentru consolidarea reducerii tahicardiei ventriculare, după electroşoc. Este utilă pentru prevenirea recăderilor de flutter şi fibrilaţie atrială, după cardioversie, şi moderat eficace pentru conversia flutterului şi fibrilaţiei atriale cronice.

Procainamida provoacă relativ frecvent reacţii adverse, dar în general este *mai bine suportată decît chinidina*. Are dezavantajul că deprimă marcat conducerea intraventriculară şi contractilitatea miocardică şi provoacă vasodilataţie, ceea ce impune monitorizarea electrocardiografică şi a presiunii arteriale în cazul injectării intravenoase. Supradozarea, semnalată prin lărgirea cu peste 50% a complexului *QRS*, poate fi cauză de extrasistole, tahicardie, chiar fibrilaţie ventriculară, bloc atrioventricular (prin bloc de ramură bilateral), hipotensiune arterială. Uneori apar tulburări neuropsihice: ameţeli, tremor, fenomene psihotice cu halucinaţii, depresie mintală. În condiţiile administrării orale se pot produce tulburări digestive: anorexie, greaţă, vomă, diaree. Ca reacţii alergice s-au semnalat, relativ frecvent, febră şi urticarie. Rareori, în administrare prelungită, pot surveni granulocitopenie, chiar agranulocitoză (se controlează periodic sîngele); este posibilă, de asemenea, apariţia unui sindrom lupoid, reversibil la oprirea medicaţiei.

Contraindicaţiile sînt aceleaşi ca pentru chinidină. Blocul, insuficienţa cardiacă severă, starea de şoc contraindică antiaritmicul. Introducerea intravenoasă trebuie evitată în caz de hipotensiune. La astmatici este necesară prudenţă.

9.1.3. AJMALINA ŞI LORAJMINA

Ajmalina *(ajmaline, cardiorythmine)*, alcaloid din *Rauwolfia*, are proprietăţi *asemănătoare procainamidei*. Dozele terapeutice, la om, *prelungesc timpul de conducere* la nivelul atriului, nodului atrioventricular şi mai ales *în sistemul Hiss-Purkinje*. De asemenea este *prelungită perioada refractară a fasciculului accesoriu* la bolnavii cu sindrom WPW. Efectul este de *scurtă durată*, corespunzător unui timp de înjumătăţire de 5—8 minute. Este eficace în aritmiile ventriculare, extrasistole, tahicardie.

Sulfatul de ajmalină se injectează intravenos, lent, 50 mg într-un minut, sau fracţionat, cîte 10 mg la fiecare 30—60 secunde; se poate repeta de 4—6 ori/zi, sub controlul presiunii arteriale şi al electrocardio-



gramei. Scăderea presiunii arteriale sau alungirea excesivă a complexului *QRS* impun oprirea injectării. Pe cale orală este puţin eficace.

Lorajmina *(lorajmine, viaductol)*, derivat semisintetic cloracetat al ajmalinei, are efect ceva mai durabil şi deprimă mai puţin miocardul.

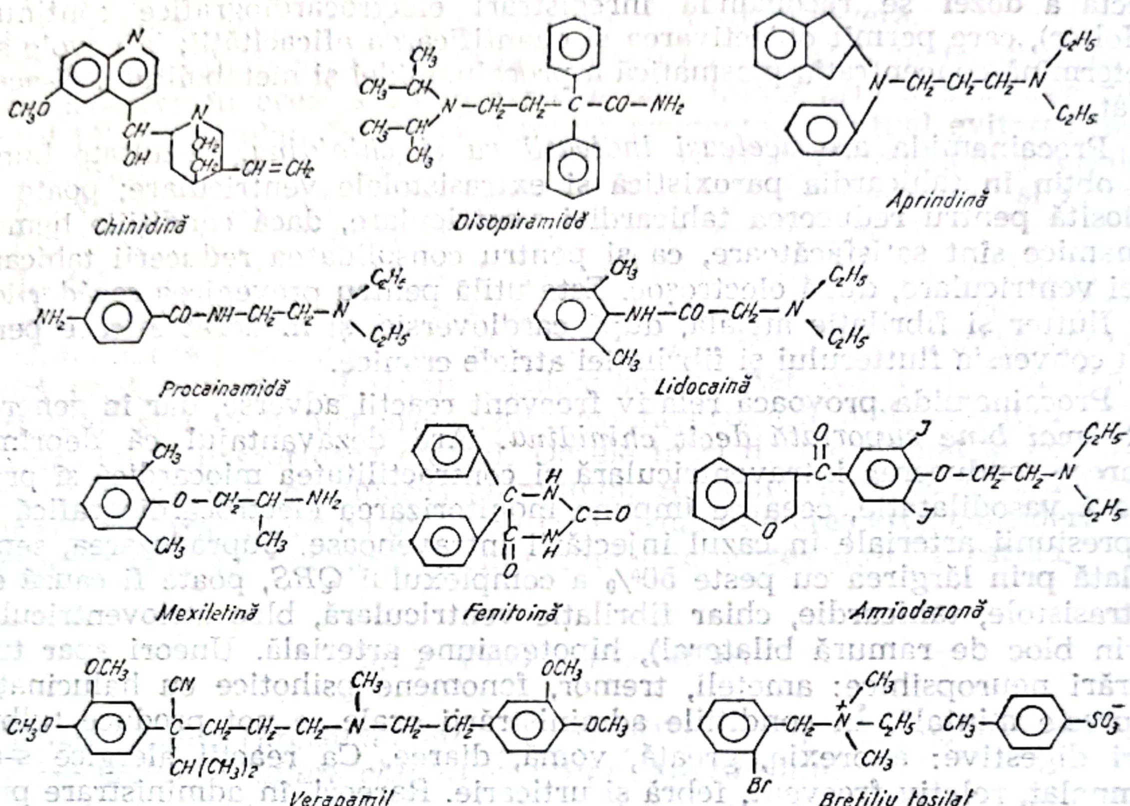


Fig. 32. — Structura chimică a unor medicamente antiaritmice.

Se injectează intravenos, doza de 100 mg fiind echivalentă cu cea de 50 mg ajmalină. Se poate administra şi pe cale orală, dar eficacitatea este slabă.

9.1.4. DISOPIRAMIDA ŞI APRINDINA

Disopiramida *(dysopiramide, norpace, rythmodan)*, un compus de sinteză, are efecte electrofiziologice cardiace *asemănătoare chinidinei şi procainamidei*. Modificările electrofiziologice sînt puţin evidente pentru dozele terapeutice, acţiunea directă, deprimantă, la nivelul diferitelor funcţii ale miocardului fiind — în mare parte — antagonizată de *acţiunea anticolinergică*. În aceste condiţii, disopiramida provoacă o *creştere moderată a perioadei refractare a atriului şi nodului atrioventricular*. Cînd nodul sinuzal este bolnav, antiaritmicul are efect net de deprimare a automatismului său. De asemenea, în prezenţa tulburărilor de conducere în sistemul Hiss-Purkinje, poate produce o creştere evidentă a timpului de conducere în această porţiune a miocardului specific.

Disopiramida se absoarbe bine din tubul digestiv, realizînd concentrația plasmatică maximă la 2 ore după administrare. Concentrația plasmatică terapeutică este de circa 3 mcg/ml. Se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 30%. Volumul aparent de distribuție este de aproximativ 6,8 l/kg. Se elimină prin rinichi, 55% sub formă neschimbată. Timpul de înjumătățire este de 6—8 ore, dar crește pînă la 20% în insuficiența renală.

Disopiramida se administrează pe cale orală, cîte 400—600 mg/zi (în 4 doze), pentru tratamentul extrasistolelor atriale și al aritmiilor supraventriculare și pentru menținerea ritmului sinuzal după cardioversiune. Este de ales la bolnavii care nu suportă chinidina și procainamida. În tahicardiile paroxistice ventriculare rezultatele sînt modeste; dozele necesare sînt ceva mai mari (800—1 000 mg/zi). Există și forme injectabile, care pot fi încercate în aritmiile ventriculare.

Medicamentul este de obicei *bine suportat*. Provoacă relativ frecvent reacții nedorite minore, de tip atropinic: uscăciunea gurii, tulburări de vedere, constipație, dificultate în micțiune. Rareori pot apărea tulburări digestive: greață, vomă, diaree, dureri abdominale. Deprimarea miocardului poate avea consecințe adverse la bolnavii cu deficit de pompă cardiacă. Folosirea în condiții de insuficiență renală și la hepatici impune prudență și micșorarea dozelor (risc de acumulare). Injectarea intravenoasă produce uneori hipertensiune arterială trecătoare (prin creșterea rezistenței vasculare).

Aprindina *(aprindine, fiboran)*, un alt compus sintetic, este *asemănătoare* chimic și farmacodinamic *cu procainamida*. Dozele terapeutice provoacă următoarele modificări electrofiziologice la nivelul inimii: ***prelungirea timpului de conducere*** în miocardul atrial, nodul atrioventricular și mai ales ***în sistemul*** *Hiss-Purkinje*, creșterea perioadei refractare a nodului atrioventricular și a fasciculului accesoriu (WPW). Efectul este de *lungă durată*, corespunzător unui timp de înjumătățire de 20—28 de ore.

Aprindina se administrează obișnuit pe cale orală, 50—150 mg/zi (în 2 prize, la interval de 12 ore), fiind utilă în aritmiile ventriculare — tratamentul extrasistolelor, prevenirea recăderilor de tahicardie paroxistică. Se poate injecta intravenos pentru reducerea tahicardiei ventriculare, dar nu are avantaje față de procainamidă sau ajmalină.

Ca reacții adverse, dozele mari pot provoca tulburări neurologice: tremor, ataxie, chiar rigiditate extrapiramidală, mai frecvente la bătrîni. S-au semnalat rareori reacții alergice, leucopenie, excepțional agranulocitoză.

9.2. LIDOCAINA ȘI FENITOINA

9.2.1. LIDOCAINA

Lidocaina *(lidocaine, lignocaine, xilină)*, anestezic local cu structură amidică, influențează nesemnificativ inima normală, dar are proprietăți antiaritmice marcate.



TABELUL XLI

PROPRIETĂȚILE ELECTROFIZIOLOGICE ȘI VEGETATIVE ALE PRINCIPALELOR ANTIARITMICE*

Medicamentul	Modificări electrofiziologice celulare				Efecte vegetative la nivelul inimii
	Viteza depol. diast. spontane (f. 4)	Viteza depol. sist. (f. 0)	Durata pot. acț. și per. refr. (f. 1, 2, 3)	Modificări ale unor parametri electrofiziologici, importante în tratamentul aritmiilor	
Chinidină Procainamidă	↓	↓	↑	↑PRE atr., s. HP, f. acc. ↑TC s. HP	parasim-patoli-tic +
Ajmalină	↓	↓	↑	↑TC s. HP, ↑ PRE f. acc.	—
Disopiramidă	↓	↓	↑	↑PRE atr., n. AV	parasim-patoli tic +
Aprindină	↓	↓	↑	↑TC s. HP	—
Lidocaină Fenitoină	↓	→↑ (mioc. depol.) ↓ (tulb. cond.)	↓	suprimarea automat, s. HP ↓TC s. HP, ventr. (miocard depolarizat) ↓PRE s. HP, ventr.	—
Mexiletină	↓	↓	↓	suprimarea automat. s. HP ↓TC s. HP, ↓ PRE s. HP, ventr.	—
Propranolol	→↓ (stim, simp.)	→↓ (stim. simp.)	→↓ (stim. simp.)	↑TC n. AV, ↑ PRE n. AV	simpatoli-tic +++
Amiodaronă	↓	→	(↑ f. 2)	↑PRE atr. n. AV, s. HP, ventr. f. acc. ↑TC n. AV, f. acc.	simpatoli-tic ++
Verapamil	↓	→	↑	↑TC n. AV	—
Bretiliu	→↑	→	↑	↑prag. fibril. ventr. ↑PR atr., s. HP, ventr.	simpatoli-tic +++

* ↑=crește, ↓ =scade, →=nu modifică, PRE=perioada refractară efectivă, TC=timp de conducere, atr.=atriu, ventr.=ventricul, n.AV=nod atrioventricular, s.HP=sistem Hiss-Purkinje, f. acc.=fascicul accesoriu.

Lidocaina inhibă depolarizarea spontană diastolică (faza 4), deprimînd consecutiv automatismul miocardului specific. Automatismul nodului sinuzal este puțin influențat, cu excepția cazurilor de boală a nodului sinuzal; *automatismul* este evident *deprimat la nivelul sistemului Hiss-Purkinje* cu consecințe antiectopice. Conducerea și responsivitatea membranară nu sînt practic modificate cînd miocardul este normal. În condiții patologice care provoacă depolarizare (de exemplu în prezența ischemiei), antiaritmicul *reface polaritatea, grăbind* consecutiv *conducerea și mărind responsivitatea în sistemul Hiss-Purkinje și mușchiul ventricular.* Această acțiune poate contribui la oprirea unor aritmii prin reintrare. Atunci cînd există tulburări de conducere, lidocaina poate deprima conducerea atrioventriculară. Durata potențialului de acțiune este scurtată la nivelul fibrelor Hiss-Purkinje și al ventriculului contractil. De asemenea *este scurtată,* dar în măsură mai mică, *perioada refractară efectivă*; raportul perioadă refractară/potențial de acțiune este crescut. Durata mai mică a potențialului de acțiune poate contribui la suprimarea aritmiilor prin reintrare.

Efectele asupra inimii se datoresc influențării directe a celulelor miocardului. Antiaritmicul crește efluxul bazal de ioni de potasiu, ceea ce întîrzie depolarizarea diastolică. Mecanismul ionic al modificărilor potențialului de acțiune nu este precizat.

Lidocaina se absoarbe bine din tubul digestiv, dar este *metabolizată în proporție mare la prima trecere prin ficat,* astfel că disponibilitatea după administrarea orală este de circa 35% din doza ingerată, prezentînd variații individuale mari. În sînge se leagă în proporție de aproximativ 50% de proteine (pentru dozele terapeutice). Concentrațiile plasmatice eficace sînt de 1,2—5 mcg/ml; fenomene toxice pot apărea la concentrații de 6—10 mcg/ml. Volumul aparent de distribuție este de 1,1 l/kg. Epurarea se face predominant prin metabolizare hepatică, *clearance*-ul fiind apropiat de valoarea fluxului sanguin în ficat. Timpul de înjumătățire este de 1/2—2 ore. Ciroza hepatică, infarctul acut de miocard, insuficiența cardiacă severă, starea de șoc cresc timpul de înjumătățire și măresc concentrația plasmatică a lidocainei. Asocierea propranololului (care diminuează fluxul sanguin hepatic) mărește de asemenea concentrația plasmatică, necesitînd micșorarea dozei.

Lidocaina se administrează obișnuit pe cale intravenoasă. În scop curativ se injectează lent 1—1,5 mg/kg (50—100 mg), repetînd — la nevoie — după jumătate de oră. În scop profilactic se introduce o perfuzie intravenoasă cu 1—4 mg/minut, nedepășind 4 g/zi. Poate fi injectată și intramuscular, 250—300 mg; în aceste condiții efectul se instalează după aproximativ 15 minute și se menține pînă la 2 ore.

Lidocaina este utilizată mai ales în serviciile de terapie intensivă și asistență de urgență a cardiacilor, fiind eficace în *combaterea aritmiilor ventriculare periculoase:* extrasistole frecvente, tahicardie ventriculară la bolnavii cu infarct acut de miocard, în cadrul chirurgiei cardiace sau care survin în timpul cateterismului. De asemenea este avantajoasă pentru profilaxia recăderii tahicardiei ventriculare, suprimată în prealabil prin șoc electric sau alte antiaritmice. O altă indicație sînt aritmiile digitalice — tahicardie atrială cu bloc, tahicardie joncțională, aritmii ventriculare.



Antiaritmicul este, de regulă, *bine suportat circulator*, dar dozele excesive scad presiunea arterială și deprimă miocardul. Reacțiile adverse constau predominant în tulburări neurologice și psihice: parestezii, diminuarea auzului, somnolență, agitație, dezorientare, secuse musculare. Dozele excesive provoacă convulsii, comă, paralizia respirației. Contraindicațiile sînt blocul complet (poate suprima automatismul idioventricular), insuficiența hepatică severă (risc crescut de reacții toxice), antecedentele convulsive și alergia la lidocaină.

Mexiletina *(mexiletine, mexitel)* are proprietăți electrofiziologice care o situează între chinidină și lidocaină, mai aproape de ultima. Ca și lidocaina scurtează durata potențialului de acțiune și perioada refractară efectivă în sistemul Hiss-Purkinje, dar scade marcat viteza depolarizării sistolice în acest sistem și în miocardul contractil. *Se absoarbe bine după administrarea orală*, realizînd concentrații plasmatice maxime în 2—4 ore. Concentrația eficace este de 1—2 mcg/ml plasmă. Epurarea se face practic în totalitate prin metabolizare hepatică. Timpul de înjumătățire plasmatic este de circa 10 ore.

Mexiletina se administrează oral, inițial 400 mg, apoi cîte 200 mg la fiecare 8 ore. La nevoie se introduce intravenos, la început 50—250 mg în 5—10 minute, apoi în perfuzie, în prima oră 250 mg, în următoarele 2 ore cîte 125 mg, apoi 30—60 mg/oră. Este indicată în *aritmiile ventriculare* — extrasistole, tahicardie, în cadrul cardiopatiei ischemice și a infarctului, profilactic și curativ. De asemenea poate fi utilă în aritmiile ventriculare produse de digitalice.

Ca reacții adverse, greața și voma sînt relativ frecvente; rareori pot surveni amețeli și halucinație. Supradozarea, mai ales în condițiile injectării intravenoase, poate provoca bradicardie, hipotensiune, convulsii (se injectează atropină și benzodiazepină). Mexiletina este contraindicată în prezența tulburărilor severe de conducere în miocard. Bradicardia, hipotensiunea, insuficiența cardiacă, bolile renale și hepatice impun multă prudență. În parkinsonism poate agrava tremorul.

9.2.2. FENITOINA

Fenitoina *(phenytoin, dilantin)*, o hidantoină antiepileptică, exercită asupra miocardului influențe *asemănătoare* cu cele ale *lidocainei*. Dozele terapeutice, la om, nu modifică practic proprietățile miocardului normal, cu excepția unei scăderi evidente a duratei potențialului de acțiune și a perioadei refractare efective la nivelul sistemului Hiss-Purkinje. În intoxicația digitalică, antiaritmicul poate aboli automatismul anormal al acestui sistem. *Conducerea nu este semnificativ modificată*, dar — în condițiile unui miocard patologic — conducerea atrioventriculară poate fi deprimată.

Fenitoina se absoarbe, de regulă, complet, dar lent, din tubul digestiv. Există variații individuale și variații în funcție de calitatea formei farmaceutice în procesul de absorbție. Se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice — în jur de 90% pentru dozele terapeutice; proporția legată scade la bolnavii cu uremie, insuficiență hepatică și hipoproteinemie. Concentrațiile plasmatice eficace sînt de 10—18 mcg/ml, iar cele

toxice depășesc 20 mcg/ml. Distribuirea tisulară se face relativ rapid, într-un volum lichidian de 0,64 l/kg. Este epurată în mare măsură (50—75%) prin metabolizare (hidroxilare în ficat). Procesul este saturabil pentru dozele terapeutice mari — cinetica, dependentă de doză, mărește riscul reacțiilor toxice. *Epurarea se face lent,* timpul de înjumătățire plasmatică fiind de circa 22 de ore.

Fenitoina este un antiaritmic cu spectru îngust, folosit în principal *în aritmiile digitalice* — tahiaritmii supraventriculare cu bloc atrioventricular, extrasistole și tahicardie ventriculară — unde este eficace, fără să agraveze tulburările de conducere, obișnuit prezente. Se introduce în injecții intravenoase intermitente, lent, sub formă diluată (soluția concentrată este iritantă prin reacția alcalină). Doza recomandată este de 50—100 mg (cel mult 50 mg/minut), la intervale de 5—10 minute, pînă la rezolvarea aritmiei sau la apariția de reacții toxice, fără a depăși 1 g în prima zi și 500 mg în a 2-a. Se poate administra și pe cale orală — 600—1 000 mg în prima zi, 500—750 mg în a 2-a și a 3-a zi, apoi cîte 400 mg/zi (administrarea îndelungată nu este avantajoasă).

Reacțiile adverse cele mai frecvente, în condițiile folosirii pentru timp scurt ca antiaritmic, au caracter toxic și constau în tulburări cerebeloase reversibile — vertij, greață, vomă, nistagmus, ataxie. Introducerea intravenoasă impune prudență în prezența hipotensiunii, bradicardiei marcate, blocului atrioventricular și insuficienței cardiace grave, deși este mai bine suportată circulator decît chinidina, procainamida și propranololul. Dozarea trebuie făcută cu grijă la bolnavii cu insuficiență hepatică (metabolizare deficitară), la uremici și la cei cu hipoalbuminemie (concentrația formei libere în plasmă este crescută).

Fenitoina are interacțiuni numeroase cu alte medicamente. În utilizarea de scurtă durată ca antiaritmic trebuie avută în vedere posibilitatea deplasării de pe proteinele plasmatice de către fenilbutazonă, salicilați și sulfamide, cu riscul de reacții toxice consecutive. Interacțiunile asupra procesului de metabolizare intervin numai în cazul administrării îndelungate (de obicei ca antiepileptic).

9.3. PROPRANOLOLUL ȘI ALTE BLOCANTE BETA-ADRENERGICE

Blocantele beta-adrenergice *împiedică efectele stimulante cardiace,* de tip $beta_1$, *provocate de excitarea simpatică* sau catecolaminergică.

Frecvența inimii nu este practic influențată în repaus, dar în condiții de efort sau în alte situații de solicitare simpatică — catecolaminergică —, blocantele beta-adrenergice împiedică tahicardia. Se produce o scădere a automatismului sinuzal, depolarizarea spontană diastolică (faza 4) fiind încetinită. La nivelul nodului atrioventricular și al sistemului Hiss-Purkinje, creșterea vitezei depolarizării diastolice, inițierea *de novo* a acestei depolarizări sau postdepolarizarea, care pot apărea sub influența simpaticului, generînd aritmii ectopice, sînt de asemenea evitate. Efectul se datorește împiedicării acțiunii catecolaminelor de frînare a efluxului de potasiu (care favorizează depolarizarea diastolică).



TABELUL XLII

CÎTEVA CARACTERISTICI FARMACOCINETICE ALE UNOR MEDICAMENTE ANTIARITMICE

Medicamentul	Absorbție digestivă	Concentrație plasmatică		Legare de proteinele plasmatice	Modalități principale de epurare	Timp de înjumătățire	Stări patologice care favorizează creșterea concentrației plasmatice
		eficace	toxică				
Chinidină	80%	2,5—6 mcg/ml	6—14 mcg/ml	70—85%	metabolizare hepatică	6,7 ore	insuficiență hepatică, vîrstă înaintată
Procainamidă	75—95%	3—6 mcg/ml	9—14 mcg/ml	15—20%	eliminare renală	3 ore	insuficiență renală, insuficiență cardiacă
Disopiramidă	83%	3 mcg/ml	—	30%	eliminare renală, metabolizare hepatică	6—8 ore	insuficiență renală, insuficiență hepatică
Lidocaină	disponibilitate 35%	1,2—5 mcg/ml	6—10 mcg/ml	50%	metabolizare hepatică	1,5—2 ore	insuficiență hepatică, infarct acut de miocard
Fenitoină	98%	10—18 mcg/ml	20 mcg/ml	90%	metabolizare hepatică	22 ore	insuficiență hepatică, uremie, hipoalbuminemie
Propranolol	disponibilitate 36%	0,015—1 mcg/ml	—	93%	metabolizare hepatică	3,9 ore	insuficiență hepatică

Viteza de creștere a potențialului de acțiune (faza 0), respectiv viteza de conducere la nivelul nodului sinuzal și al nodului atrioventricular, crescute prin stimularea adrenergică, sînt scăzute prin blocarea beta-adrenergică. De asemenea, repolarizarea accelerată, cu scurtarea duratei potențialului de acțiune și a perioadei refractare în nodul atrioventricular și sistemul Hiss-Purkinje, revin către valorile normale. Consecutiv acestor acțiuni, beta-blocantele au proprietăți antiaritmice, evidente mai cu

seamă în tulburările de ritm provocate direct sau indirect prin stimulare simpatică, ca și în aritmiile digitalice.

Propranololul *(inderal)* este principalul *blocant beta-adrenergic* folosit terapeutic. Beneficiul în aritmii se datorește, în principal, micșorării frecvenței descărcării centrilor cu funcție de *pacemaker* (primară sau secundară), încetinirii conducerii atrioventriculare și prelungirii perioadei refractare a nodului atrioventricular. Aceste efecte sînt cu atît mai intense cu cît controlul simpatic, înaintea administrării medicamentului, este mai marcat.

În afara împiedicării influențelor beta-adrenergice asupra inimii, propranololul are un *efect de tip chinidinic,* de stabilizare membranară, exercitat direct asupra celulelor miocardice. Acest efect, care apare numai la concentrațiile mari, nu pare să fie implicat semnificativ în combaterea aritmiilor.

Propranololul se absoarbe bine din intestin, dar este în parte inactivat la primul pasaj hepatic. Este metabolizat aproape în întregime; unii din produșii de biotransformare păstrează eficacitatea. Timpul de înjumătățire, de aproape 4 ore, este mult prelungit la hepatici și în condițiile unui flux sanguin redus în ficat — de exemplu la cardiaci.

Propranololul este un *antiaritmic cu spectru larg,* dar eficacitatea sa nu este de regulă superioară unor medicamente cu acțiune mai specifică, iar efectele secundare pot fi uneori dăunătoare. Este indicat, în principal, în *aritmiile de origine simpatocatecolaminergică:* tahicardie sinuzală supărătoare, prin hipersimpaticotonie sau la hipertiroidieni, extrasistole supărătoare și crize de tahicardie atrială — joncțională sau ventriculară — declanșate de emoție sau efort. În fibrilația atrială propranololul micșorează ritmul ventricular; este avantajos asociat digitalicelor, atunci cînd acestea nu pot controla frecvența ventriculară. Asociat chinidinei permite reducerea dozei acesteia, evită accelerarea ritmului ventricular (care poate apărea uneori consecutiv acțiunii vagolitice a chinidinei) și poate restaura ritmul sinuzal. Este de asemenea util în fibrilația din cadrul cardiomiopatiei hipertrofice. O altă indicație sînt unele aritmii digitalice — extrasistole supraventriculare și ventriculare (fără bradicardie și tulburări de conducere), tahicardie supraventriculară și ventriculară (medicamentul de primă alegere rămîne însă fenitoina, mai ales dacă există semne de insuficiență cardiacă).

Se administrează obișnuit oral, dozele utile fiind de 40—120 mg/zi (fracționat, la intervale de 6 ore). În urgențe se poate injecta intravenos lent cîte 1—2 mg, repetat la nevoie, la fiecare 5 minute, pînă la cel mult 0,1 mg/kg.

Privarea inimii de influențele stimulatoare beta-adrenergice poate avea consecințe dăunătoare. Se pot produce bradicardie sinuzală excesivă, bloc atrioventricular de diverse grade, deprimarea forței contractile a miocardului. Atunci cînd există un deficit de pompă și funcția adecvată a inimii este dependentă de ajutorul simpatic, propranololul, mai ales injectat intravenos, *poate determina decompensarea* sau poate declanșa insuficiența ventriculară stîngă acută la bolnavii cu insuficiență cardiacă. Răspunsul inotrop la tonicardiace nu este împiedicat, iar cel la glucagon este doar parțial antagonizat. Beta-blocantele trebuie evitate sau, după caz, folosite cu grijă în insuficiența cardiacă; calea intravenoasă este

contraindicată, iar administrarea orală este permisă numai după compensarea prin tonicardiace și diuretice.

Alte reacții adverse constau în *agravarea astmului bronșic*, activarea ulcerului, reacții hipoglicemice la diabeticii tratați cu insulină sau sulfamide, astenie.

Alprenololul *(aptin)*, **oxprenololul** *(trasicor)*, **pindololul** *(visken)* sînt *beta-blocante* care au și *proprietăți simpatomimetice* (acționează ca agoniști parțiali). Ele nu modifică sau provoacă o ușoară stimulare a funcțiilor inimii cînd controlul simpatic este slab, dar au efect deprimant, ca și propranololul, în condițiile unei activități simpatice marcate. De aceea, această particularitate farmacodinamică nu este importantă clinic, nereprezentînd un avantaj în tratamentul aritmiilor de natură catecolaminergică. Riscurile preparatelor de acest fel, la bolnavii cu insuficiență cardiacă, nu sînt probabil mai mici.

Atenololul *(tenormin)*, **metoprololul** *(beloc)* blochează cu oarecare selectivitate receptorii beta$_1$-adrenergici. Dozele terapeutice mici au *efectele limitate la inimă*, ceea ce reprezintă un avantaj atunci cînd aritmia coincide cu astmul bronșic.

9.4. AMIODARONA

Amiodarona *(amiodarone, cordarone)*, un compus iodat de sinteză, micșorează automatismul nodului sinuzal datorită scăderii pantei depolarizării diastolice, producînd consecutiv bradicardie. De asemenea deprimă automatismul potențial al nodului atrioventricular și întîrzie conducerea la acest nivel, efect evident în condițiile unui ritm atrial rapid. Conducerea este încetinită și în căile accesorii (sindrom WPW). O proprietate caracteristică constă în *prelungirea marcată a duratei potențialului de acțiune și a perioadei refractare* în tot miocardul, datorită *alungirii procesului de repolarizare* (mai ales pe seama *fazei 3*). Electrocardiografic se observă deformarea undei *T*, eventual apariția de unde *U*. Aceste efecte sînt consecința *inhibării specifice a efluxului de potasiu* (fără afectarea curenților de sodiu și calciu). Mecanismul intim de acțiune nu este cunoscut; s-a descris o frenare nespecifică a influențelor adrenergice.

În afara proprietăților antiaritmice, amiodarona este un antianginos eficace.

Administrată oral se absoarbe lent. În primele zile de tratament medicamentul *se acumulează cu încetul* în diferite țesuturi, mai ales în mușchi și țesutul adipos. Concentrația plasmatică maximă se realizează după 5 zile, valorile pentru doza obișnuită fiind de 1—2 mcg iod/ml. Eliminarea începe după cîteva zile și se echilibrează cu aportul după o perioadă de circa o lună de tratament. Cea mai mare parte se elimină prin scaun, după trecerea prin ficat; o mică cantitate de iod se desface din moleculă și se elimină renal (6 mg iod în 24 ore). Timpul de înjumătățire este de 28 zile. După oprirea tratamentului *eliminarea se prelungește* pe o perioadă de pînă la 7 luni.

Amiodarona se administrează obișnuit pe cale orală, în doză de atac de 600 mg/zi (3 comprimate), timp de 8—10 zile, apoi în doză de întreținere de 200—400 mg/zi, cîte 5 zile în fiecare săptămînă (pentru a men-

ține un stoc tisular, care să asigure efectul terapeutic fără reacții adverse). În situațiile de urgență se pot injecta intravenos 5 mg/kg, continuînd cu perfuzii a cîte 300 mg în 250 ml soluție glucozată (introduse în 1/2—2 ore), repetat de 2—3 ori/zi. Tratamentul pe cale orală trebuie început de la prima perfuzie, înlocuind în continuare calea intravenoasă.

Amiodarona este de ales în *aritmiile rezistente la alte medicamente*. Poate fi eficace pentru tratamentul extrasistolelor atriale sau ventriculare supărătoare, pentru prevenirea recăderilor de tahicardie atrială, joncțională, ventriculară, în sindromul WPW. Poate fi folosită și la bolnavii cu insuficiență cardiacă sau infarct acut de miocard.

Reacțiile adverse sînt *relativ frecvente* și pot fi severe în caz de supradozare. În condițiile administrării îndelungate se formează uneori *depozite corneene pigmentare* (lipofuxină, melanină), reversibile lent. Depozitele corneene subpupilare nu contraindică tratamentul, dar acesta trebuie oprit cînd după administrarea prelungită de doze mari, fără pauze, apar tulburări de vedere — halouri colorate strălucitoare. Un fenomen nedorit rar este fotosensibilizarea (se evită expunerea la soare); foarte rar dozele excesive (de ordinul a 600 mg zilnic, continuu timp de 2 ani) produc hiperpigmentarea pielii, foarte lent reversibilă. Alte fenomene de supradozare sînt *hipotiroidia*, mai rar hipertiroidia, de asemenea lent reversibile. Aportul de iod, conținut în molecula medicamentului, interferă cu anumite probe funcționale ale tiroidei (fixarea radioiodului, PBI). Injectarea intravenoasă poate fi cauză de hipotensiune, senzație de căldură, sudorație, greață, reversibile. Uneori perfuzia determină iritarea venei.

Amiodarona este contraindicată în caz de bradicardie sinuzală și bloc sinoatrial, bloc atrioventricular, boli ale tiroidei și la femeile însărcinate (risc tiroidian fetal). Introducerea intravenoasă trebuie evitată la bolnavii cu hipotensiune marcată sau în colaps cardiovascular.

TABELUL XLIII

MEDICAMENTE UTILE ÎN ARITMII (alături de alte mijloace terapeutice)

Extrasistole atriale: chinidină, procainamidă, disopiramidă, amiodaronă, propranolol.

Flutter atrial și fibrilație atrială:
— *reducere:* electroșoc; chinidină, procainamidă, disopiramidă
— *rărirea frecvenței ventriculare:* digitalice, eventual asociere cu propranolol sau verapamil
— *profilaxie:* chinidină, procainamidă, disopiramidă, propranolol.

Tahicardie supraventriculară:
— *reducere:* stimulare vagală, edrofoniu, fenilefrină, metaraminol, metoxamină; digoxină (i. v.), chinidină, procainamidă, disopiramidă, propranolol
— *profilaxie:* chinidină, procainamidă, disopiramidă, propranolol, fenitoină.

Extrasistole ventriculare: lidocaină, chinidină, procainamidă, disopiramidă, fenitoină.

Tahicardie ventriculară (infarct de miocard):
— *reducere:* electroșoc; lidocaină, procainamidă, bretiliu
— *profilaxie:* procainamidă, propranolol, chinidină, disopiramidă, fenitoină.

Fibrilație ventriculară: electroșoc, lidocaină, procainamidă, bretiliu.

Aritmii digitalice: clorură de potasiu, lidocaină, fenitoină, propranolol.

9.5. VERAPAMILUL

Verapamilul *(isoptine)* deprimă automatismul sinuzal și, în special, prelungește timpul de conducere intranodal. Efectul se datorește *inhibării influxului lent de ioni de calciu* către interiorul celulelor miocardice, important mai ales *în faza de platou a procesului de repolarizare* (faza 2). Interesul terapeutic derivă, în principal, din *creșterea funcției de frînă a nodului atrioventricular,* pentru impulsurile care vin de la atriu către ventricul, ceea ce explică utilitatea în *aritmiile supraventriculare* — fibrilație, tahicardie, flutter — îndeosebi cînd digitalicele nu sînt suficiente pentru a rări cît trebuie frecvența ventriculară. De asemenea verapamilul poate reduce crizele de *tahicardie joncțională prin ritm reciproc.*

În afara efectului antiaritmic, verapamilul este un antianginos eficace.

Se administrează oral, 120—360 mg/zi, fracționat în 3—4 prize, de preferință la mese (pentru a evita arsurile epigastrice). La nevoie poate fi introdus intravenos, inițial 5 mg în 2—3 minute, continuînd eventual cu o perfuzie conținînd 15 mg în 250 ml soluție glucozată, introdusă în 8 ore; pentru trecerea la calea orală se recomandă administrarea a 120 mg cu 2 ore înaintea terminării perfuziei.

Folosirea terapeutică a verapamilului este legată de unele riscuri: *deprimarea excesivă a conducerii atrioventriculare, deprimarea contractilității miocardice* (care se datorește tot inhibării influxului de ioni de calciu). Blocul atrioventricular complet reprezintă o contraindicație, iar blocul incomplet, ca și bradicardia, impun multă prudență sau evitarea medicamentului. Alte contraindicații sînt infarctul acut de miocard, insuficiența cardiacă necompensată (este necesară digitalizarea prealabilă), șocul cardiogen, hipotensiunea, mai ales cea severă. Asocierea cu propranololul este riscantă, ambele substanțe deprimînd automatismul sinuzal, conducerea atrioventriculară și contractilitatea miocardică; asocierea cu digitalicele poate determina, de asemenea, deprimarea excesivă a conducerii atrioventriculare. Administrarea concomitent cu medicamente antihipertensive și cu alte antiaritmice necesită prudență și doze scăzute.

9.6. BRETILIUL

Bretiliul *(bretylium tosylate, bretylate, bretylol),* un compus cuaternar de amoniu obținut prin sinteză, cu proprietăți neurosimpatolitice, folosit inițial ca antihipertensiv, este un antiaritmic de tip particular. Electrofiziologic provoacă alungirea duratei potențialului de acțiune și a perioadei refractare la nivelul atriului, al sistemului Hiss-Purkinje și al ventriculului contractil. În mod caracteristic *crește pragul pentru fibrilația ventriculară.* Aceste efecte se datoresc probabil influențării directe a miocardului. În anumite condiții poate favoriza repolarizarea fibrelor miocardice depolarizate patologic — efect atribuit eliberării inițiale de noradrenalină din terminațiile simpatice.

Antiaritmicul este rezervat pentru *tratamentul aritmiilor ventriculare grave,* recidivante, *rezistente* la alte tratamente — tahicardie ventricu-

lară, chiar fibrilaţie ventriculară. Se foloseşte sub formă de tosilat de bretiliu, în perfuzie intravenoasă, 5—10 mg/kg, introduse în 10 minute pînă la cîteva ore. În caz de urgenţă extremă se injectează intravenos direct 5 mg/kg, doza putînd fi repetată, la nevoie, după 30 de minute.

Bretiliul are un *indice terapeutic mic.* Administrarea se face în condiţii de monitorizare clinică şi electrică, în unităţile de terapie intensivă. Poate provoca greaţă şi vomă, hipotensiune arterială, uneori severă, mai rar hipertensiune (uneori, la începutul introducerii intravenoase). Este contraindicat în caz de insuficienţă cardiacă congestivă severă, bloc atrioventricular, bradicardie sinuzală sau nodală marcată.

CÎTEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEŞTI

Fenitoin — *comprimate* conţinînd fenitoină 100 mg (flacon cu 20 bucăţi).

Propranolol — *comprimate* conţinînd propranolol clorhidr. 10 mg sau 40 mg (flacon cu 50 bucăţi); *fiole* conţinînd propranolol clorhidr. 5 mg (cutie cu 5 bucăţi).

Xilină — *soluţie 1% pentru uz cardiologic* — *fiole* conţinînd lidocaină clorhidr. 50 mg (cutie cu 10 şi 100 bucăţi).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BIGGER TH. J., HOFFMAN B. F. — Antiarythmic drugs, în Goodman and Gilman's „The pharmacological basis of therapeutics", Ed. MacMillan, New York, 1980, p. 761—792; CHEYMOL G., Bernheim C., JAILLON P. — Pharmacocynétique des principaux médicaments anti-arythmisants, *Thérapie*, 1976, *31*, 149; COUSTEAU J. P. — Procainamide et ajmaline, *Rev. Prat. (Paris)*, 1975, *25*, 3 517; FICA V., PANAITESCU Gh., MĂTRESCU Fl., POPESCU E. A. — Indicaţii şi limite ale medicaţiei antiaritmice, *Med. int., (Buc.)*, 1971, 5, 523; GAVRILESCU Şt., STREIAN C., LUCA C. — Aritmiile cardiace, Ed. Facla, Timişoara, 1977; GUIDICELLI J. F., LHOSTE F. — Pharmacologie et classification des anti-arythmisants, *Rev. Prat. (Paris)*, 1975, *25*, 3 449; KOCH-WESER J. — Bretylium, *New England J. Med.*, 1979, *300*, 9, 473; KUPERSMITH J. — Antiarrythmic drugs, *Amer. J. Cardiol.*, 1976, *38*, 119; LÜDERITZ B. — Therapie der Herzrhythmusstörungen, Ed. Springer, Berlin, 1980; MOSS A. J., PATTON R. D. — Antiarrythmic agents, Ed. Thomas, Springfield (Ill.), 1973; NICOLAESCU V., CÎMPEANU AL., CONSTANTINESCU I. — Studiu clinic privind efectele antiaritmice ale amiodaronei administrată oral, *Med. int., (Buc.)*, 1981, 6, 435; PUECH P. — Anti-arythmiques, în „Pharmacologie clinique" (sub red. *Giroud J. P.*), Exp. Sci. Franç, Paris, 1978, p. 405; ROSEN M. R., WIT A. L., HOFFMAN B. F. — Cardiac effects of verapamil, *Amer. Heart J.*, 1975, *89*, 665; SASYNIUCK B. I., OGILVIE R. I. — Antiarrythmic drugs, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1975, *15*, 131; TOUBOUL P., HUERTA F., PORTE J., DELAHAYE J. P. — Bases électrophysiologiques de l'action anti-arythmique de l'amiodarone chez l'homme, *Arch. Mal. Coeur*, 1976, *69*, 845; VAUGHAN WILLIAMS E. M. — Classification of antidysrrythmic drugs, *Pharmacol. Ther.*, 1975, *1*, 115; *** — Les arythmies cardiaques et leurs traitements, *The Medical Letter*, 1978, *20*, 26, 113.

10. MEDICAŢIA ANTIANGINOASĂ

În această grupă sînt cuprinse medicamentele capabile să reducă frecvenţa şi intensitatea crizelor anginoase.

Crizele anginoase apar ca urmare a dezechilibrului între aportul de sînge oxigenat, deficitar în cardiopatia ischemică şi consumul de oxigen al miocardului. În *angina pectorală tipică,* caracterizată prin îngustarea aterosclerotică a vaselor coronare, crizele sînt declanşate de efort sau de alte situaţii care cresc solicitarea pompei cardiace, respectiv consumul de oxigen al miocardului. În *angina variantă* (sau angina Prinzmetal) crizele sînt declanşate de vasoconstricţia coronariană.

Dezechilibrul aport-consum de oxigen la nivelul miocardului poate fi combătut medicamentos prin dilatarea coronarelor sau prin micşorarea consumului de oxigen al inimii.

Vasodilataţia coronariană este operantă mai cu seamă în angina variantă. În angina tipică, vasele din teritoriul ischemic, distale leziunii aterosclerotice obstructive, sînt dilatate maximal, consecutiv anoxiei. Medicaţia vasodilatatoare coronariană poate creşte fluxul de sînge în zona ischemică, atunci cînd interesează vasele coronare mari, situate înaintea leziunii. Astfel, dilatarea vaselor epicardice relativ voluminoase (de exemplu, de către nitraţii organici) permite distribuirea sîngelui către teritoriul subendocardic, mai susceptibil la necroză (tensiunea sistolică a peretelui ventricular este mai mare în endocard, ceea ce face ca circulaţia să fie mai slabă). Dilatarea coronarelor mici (de exemplu, de către dipiridamol) nu este avantajoasă, deoarece interesînd numai vasele din afara zonei ischemice poate deriva sîngele către acestea, agravînd ischemia.

Mecanismul vasodilataţiei, la nivelul molecular, nu este precizat. Pot interveni creşterea cantităţii de AMP ciclic, blocarea transportului transmembranar al ionilor de calciu şi acumularea de adenozină. *Creşterea cantităţii de AMP ciclic* (de exemplu sub influenţa nitraţilor organici sau a carbocromenei) favorizează legarea ionilor de calciu, respectiv scade concentraţia acestora în mioplasmă, deprimînd mecanismul contractil. *Blocarea transportului ionilor de calciu* prin membrană, către interiorul celulei muşchilor netezi (de exemplu, prin nifedipină, verapamil, perhexilină, prenilamină), micşorează disponibilul acestor ioni,

indispensabili pentru activarea ATP-azei miozinice, decuplînd excitaţia de contracţie. *Acumularea de adenozină* (de exemplu, sub influenţa dipiridamolului sau lidoflazinei, care îi împiedică inactivarea prin recaptare) face ca acest metabolit, eliberat de ţesuturile ischemice, să exercite o acţiune vasodilatatoare sporită.

TABELUL XLIV

MODUL DE ACŢIUNE A MEDICAŢIEI ANTIANGINOASE

Corectarea dezechilibrului rezultat din aportul scăzut şi consumul crescut de oxigen la nivelul miocardului, respectiv a ischemiei consecutive, se poate realiza prin:

1. *Vasodilataţie coronariană datorită:*
— scăderii disponibilităţii de Ca^{2+} pentru procesul contractil (nifedipină, verapamil, perhexilină, prenilamină);
— creşterii cantităţii de AMPc (nitraţi organici, carbocromenă);
— acumulării de adenozină (dipiridamol, lidoflazină).

2. *Scăderea consumului de oxigen al miocardului datorită:*
a) *deprimării inimii* (bradicardie, scăderea forţei contractile) prin:
— micşorarea influenţelor simpatice cardiostimulatoare (blocante beta-adrenergice, amiodaronă?, prenilamină?);
— scăderea disponibilităţii de Ca^{2+} pentru procesul contractil (nifedipină, verapamil, perhexilină, prenilamină?)
b) *ameliorării condiţiilor de lucru ale inimii* prin *scăderea presarcinii şi postsarcinii*, secundar vasodilataţiei venoase şi/sau arteriolare sistemice (nitraţi organici, nifedipină, verapamil, perhexilină, amiodaronă).

Micşorarea consumului de oxigen al miocardului este o altă modalitate de combatere a ischemiei. Aceasta se poate realiza fie prin *deprimarea inimii*, fie prin *uşurarea muncii* sale, datorită unor condiţii hemodinamice favorabile. Astfel, *limitarea controlului simpatic* (prin blocantele beta-adrenergice şi, în oarecare măsură, prin amiodaronă şi prenilamină) determină micşorarea frecvenţei şi forţei contracţiilor inimii, cu scăderea consumului de oxigen. Efectul de acest tip este evident mai ales în condiţii de solicitare simpatică crescută — de exemplu în efort. Deprimarea funcţiilor inimii se poate realiza şi prin *blocarea influxului de ioni de calciu*, care decuplează excitaţia de contracţie (astfel acţionează antagoniştii calciului, care — prin acelaşi mecanism — produc şi vasodilataţie coronariană). *Reducerea presarcinii* prin *venodilataţie* şi a *postsarcinii* prin *scăderea rezistenţei periferice* (de exemplu sub influenţa nitraţilor organici sau a nifedipinei) realizează condiţii de lucru mai bune pentru inimă, ceea ce duce la scăderea consumului de oxigen. S-au mai descris modificări metabolice diverse, care ameliorează economia biochimică şi funcţională a miocardului, mărind rezistenţa la ischemie.

Studiul clinic al eficacităţii medicamentelor antianginoase este dificil, considerînd caracterul subiectiv şi de multe ori capricios al durerii anginoase. În cercetarea de farmacologie clinică tulburările ischemice pot fi provocate şi obiectivate în mod controlat printr-un efort dozat, prin stimularea endoatrială cu accelerarea bătăilor inimii sau prin stimularea beta-adrenergică a inimii provocată de izoprenalină (introdusă în perfuzie intravenoasă). Pe aceste modele poate fi cercetat efectul antiangi-

nos, evidenţiat prin creşterea rezistenţei miocardului la hipoxie, cu întîrzierea apariţiei sau evitarea crizei dureroase şi prin atenuarea sau evitarea modificărilor electrocardiografice. Studiul farmacoterapeutic trebuie să cuprindă bolnavi cu sindrom anginos stabil şi trebuie efectuat în mod controlat, comparativ, dublu-orb, deoarece eficacitatea reală poate fi considerabil interferată prin influenţe de ordin placebo — proporţia placeboreactivilor în această boală este apreciată la 50%.

10.1. NITRAŢII ORGANICI

O serie de esteri polialcoolici ai acidului azotic sau azotos, cunoscuţi în terapeutică sub numele de *nitraţi organici* sau de *nitriţi*, au proprietăţi antianginoase. Principalele medicamente din această grupă sînt *gliceril trinitratul* sau *nitroglicerina, izosorbid dinitratul* şi *pentaeritril tetranitratul*.

Nitraţii organici sînt *eficace în angina de piept*. În funcţie de preparat şi de calea de administrare ei pot înlătura crizele dureroase, pot realiza profilaxia imediată a acestora sau pot fi folosiţi pentru profilaxia de durată.

Medicamentele din această grupă dilată atît venele cît şi arterele. *Venodilataţia*, care apare chiar la dozele mici, poate duce la micşorarea întoarcerii venoase, ceea ce determină micşorarea presarcinii, cu scăderea presiunii telediastolice în ventriculul stîng şi a volumului acestuia. Sînt dilatate de asemenea *arterele mari* şi mai puţin arteriolele. Efectul se manifestă mai ales la nivelul capului şi a porţiunii superioare a corpului şi poate fi însoţit de bufeuri de căldură şi de cefalee pulsatilă. Pentru dozele obişnuite rezistenţa vasculară sistemică şi presiunea arterială sînt uşor scăzute, rezistenţa în mica circulaţie şi presiunea pulmonară ceva mai mult. Dilatarea vaselor de rezistenţă reduce postsarcina, deci tensiunea sistolică a peretelui ventriculului stîng. *Micşorarea presarcinii şi postsarcinii*, ca urmare a venodilataţiei şi arteriodilataţiei, *uşurează munca inimii* şi *scade consumul de oxigen al miocardului*.

Nitraţii organici produc *vasodilataţie* şi *cresc fluxul coronarian total* la persoanele cu coronarele neafectate de arterioscleroză. În angina tipică se produce o dilataţie a vaselor epicardiace, care determină o *creştere a fluxului sanguin în zonele subendocardice ischemice*.

În afara utilităţii în angina pectorală, nitraţii organici, introduşi în perfuzie intravenoasă, sînt eficace în cazuri selecţionate de *infarct acut de miocard cu insuficienţă cardiacă*, ca şi în *forme rebele de insuficienţă cardiacă congestivă acută*. Beneficiul terapeutic se datoreşte venodilataţiei, cu scăderea presiunii de umplere a ventriculului stîng şi decongestionarea plămînilor. Rezultate bune pot fi obţinute şi în *insuficienţa cardiacă congestivă cronică refractară*, unde se recomandă administrarea orală.

Nitraţii organici au *acţiune antispastică*. Ei relaxează musculatura netedă bronşică, biliară, gastrointestinală şi uterină. Aceste efecte nu au implicaţii terapeutice importante.

Mecanismul molecular al acţiunii vasodilatatoare şi antispastice nu a fost precizat. Este posibil ca aceasta să fie în legătură cu creşterea can-



tității de AMP ciclic în celulele mușchilor netezi, sub influența ionilor nitriți rezultați din nitrații organici sub acțiunea reducătoare a grupărilor sulfhidril din țesuturi.

Nitrații organici sînt substanțe bine solubile în lipide, care *trec cu ușurință prin membrane*. Se absorb prin mucoasa orală, din intestin, din căile aeriene, prin piele. *Se metabolizează în ficat*, prin denitrare, rezultînd compuși hidrosolubili, mai puțin liposolubili, care pierd mare parte din activitatea farmacodinamică și se pot elimina. Reacția este catalizată de o reductază, în prezența glutationului, care se oxidează. *Dozele mici* sînt repede și în totalitate metabolizate; ele sînt *active în administrare perlinguală*, care evită în mare parte ficatul, dar nu înghițite, cînd se inactivează aproape în totalitate la primul pasaj hepatic. *Dozele mari* sînt însă *eficace în administrare orală*, deoarece — absorbite din intestin — ajung în ficat în cantități care depășesc capacitatea de metabolizare (factorul limitativ este glutationul). Aceasta explică și de ce efectul este de *scurtă durată pentru calea perlinguală* și de *durată ceva mai lungă pentru calea orală*.

Nitrații organici sînt în general *bine suportați*. Ca *reacții adverse*, cefaleea este frecventă, mai ales în perioada de început a tratamentului. Uneori apar slăbiciune și amețeli. Dozele prea mari provoacă hipotensiune arterială, cu caracter ortostatic; se produce o reacție simpatică compensatorie, cu tahicardie și creșterea forței contractile a miocardului, determinînd un consum sporit de oxigen, fenomen care agravează ischemia.

Nitroglicerina *(nitroglycerine, trinitrină)*, gliceril trinitratul, este un lichid uleios, moderat volatil. Aplicată pe mucoasa bucală, sub limbă sau pe limbă, cîte 0,2—0,8 mg (în formă diluată), provoacă efectul caracteristic după 1—2 minute, cu o durată de circa 1/2 de oră. Timpul de înjumătățire a efectului, testat asupra toleranței la efort, este de 20 minute. Calea perlinguală are o disponibilitate de circa 40% și realizează concentrația plasmatică maximă după 4 minute, cu un timp de înjumătățire de 1—3 minute.

Nitroglicerina, administrată *sub- sau perlingual* la bolnavii anginoși, cîte 1/2—1 tabletă a 0,5 mg, 1—2 picături din soluția alcoolică 1% (oficinală), sau 1—2 *spray*-uri a 0,4 mg, oprește criza sau, dacă administrarea s-a făcut cu puțin înaintea apariției prezumtive, împiedică criza. Medicamentul este de ales, pe această cale, pentru *tratamentul sau profilaxia imediată a crizei de angină pectorală*. Este eficace atît în angina tipică, cît și în cea variantă. Deoarece nitroglicerina este volatilă și se pierde după un timp în aer, tabletele au un termen de valabilitate limitat (de obicei 3 luni) și trebuie conservate în flacoane ermetic închise, fără vată în interior (aceasta absoarbe substanța activă).

Administrată *intern* (înghițită), nitroglicerina este activă numai în doze mari, de 2,5—6,5 mg odată, care depășesc capacitatea de inactivare metabolică la prima trecere prin ficat. În aceste condiții efectele hemodinamice și creșterea rezistenței la efort sînt prezente pînă la 4 ore. Se folosește în comprimate obișnuite sau retardate (care fac suficiente 2 doze/zi), ca *tratament de fond al anginei*, micșorînd frecvența și inten-

sitatea crizelor. Acest mod de administrare, care realizează niveluri plasmatice active timp îndelungat, favorizează dezvoltarea toleranței la efectul antianginos, inclusiv pentru preparatele perlinguale.

Deoarece nitroglicerina se absoarbe bine *prin piele,* ea se poate administra sub formă de unguent 2%, care se aplică pe partea internă a brațelor, pe piept sau pe abdomen, de 4 ori/zi; doza recomandată este cuprinsă în 2—5 cm de unguent, așa cum iese din tub. Deoarece absorbția se face treptat, efectul este relativ prelungit, această formă farmaceutică fiind avantajoasă pentru *tratamentul de fond al anginei.* De asemenea poate fi folosită, ca tratament adjuvant, în unele forme rebele de insuficiență cardiacă cronică congestivă.

Nitroglicerina, introdusă în *perfuzie intravenoasă,* reprezintă un mijloc terapeutic suplimentar tonicardiacelor și diureticelor în forme refractare de *insuficiență cardiacă congestivă acută.* În aceste cazuri există o reacție simpatică, cu creșterea tonusului venos și a rezistenței vasculare periferice, care are caracter compensator, menținînd presiunea sîngelui și o circulație adecvată în organele vitale, dar care îngreuiază munca inimii și cresc consumul de oxigen al miocardului. Nitroglicerina poate favoriza corectarea insuficienței de pompă cardiacă, prin micșorarea presarcinii, datorită efectului venodilatator și, în măsură mai mică, prin micșorarea postsarcinii, datorită scăderii rezistenței vasculare periferice. Diminuarea presiunii de umplere a ventriculului stîng contribuie la înlăturarea congestiei pulmonare. Aceleași efecte pot fi avantajoase în *infarctul acut de miocard cu insuficiență cardiacă.* În aceste situații se introduce în perfuzie intravenoasă 2,5—5 mg nitroglicerină/oră (cîte 41—83 mcg/minut), în soluție salină sau glucozată izotonă, timp de 1—2 zile. Bolnavul trebuie monitorizat hemodinamic. Perfuzia se întrerupe dacă presiunea arterială scade sub 100 mm Hg.

Nitritul de amil, un lichid foarte volatil, se administrează în inhalații, fiind folosit limitat pentru tratamentul crizelor anginoase. Efectul apare aproape imediat și este de foarte scurtă durată.

Izosorbid dinitratul *(isosorbid dinitrate, corovliss, isoket, maycor, rifloc retard)* este un ester nitrat cu molecula mai voluminoasă, care se prezintă sub formă solidă.

Are proprietăți farmacologice asemănătoare nitroglicerinei. Disponibilitatea este practic totală cînd se administrează perlingual și de circa 60% cînd se administrează oral. Este metabolizat în ficat, cu un timp de înjumătățire plasmatic de 0,5 ore, dar derivații mononitrați rezultați sînt activi farmacologic.

Pentru tratamentul curativ și profilaxia imediată a crizei anginoase se administrează perlingual, 5—10 mg (ca tablete), sau în inhalații 1,25—3,75 mg (1—3 pufuri de aerosoli). Efectul apare în 2—5 minute și se menține 1—2 ore. Pentru profilaxia de durată a crizelor se administrează oral, în doze mari, de preferință sub formă retardată — cîte 20—60 mg dimineața și seara. Administrarea orală este avantajoasă și pentru tratamentul unor forme rebele de insuficiență cardiacă congestivă cronică.

Izosorbid dinitratul se poate introduce în perfuzie intravenoasă — 2—10 mg/oră — sub monitorizare cardiocirculatorie, în infarctul acut

de miocard cu insuficiență cardiacă stîngă, în insuficiența cardiacă acută stîngă, în sindromul anginos sever sau în angina pectorală instabilă. Este contraindicat în condiții de șoc și insuficiență circulatorie acută de tip hipoton.

Pentaeritritil tetranitratul *(pentaerythrityle tetranitrate, dilcoran, pentalong)* se administrează oral, la început 80—160 mg, apoi 40—80 mg înainte de masa de dimineață și cea de seară, fiind indicat pentru profilaxia de durată a crizelor de angină pectorală, pentru profilaxia infarctului și pentru tratamentul stărilor de postinfarct.

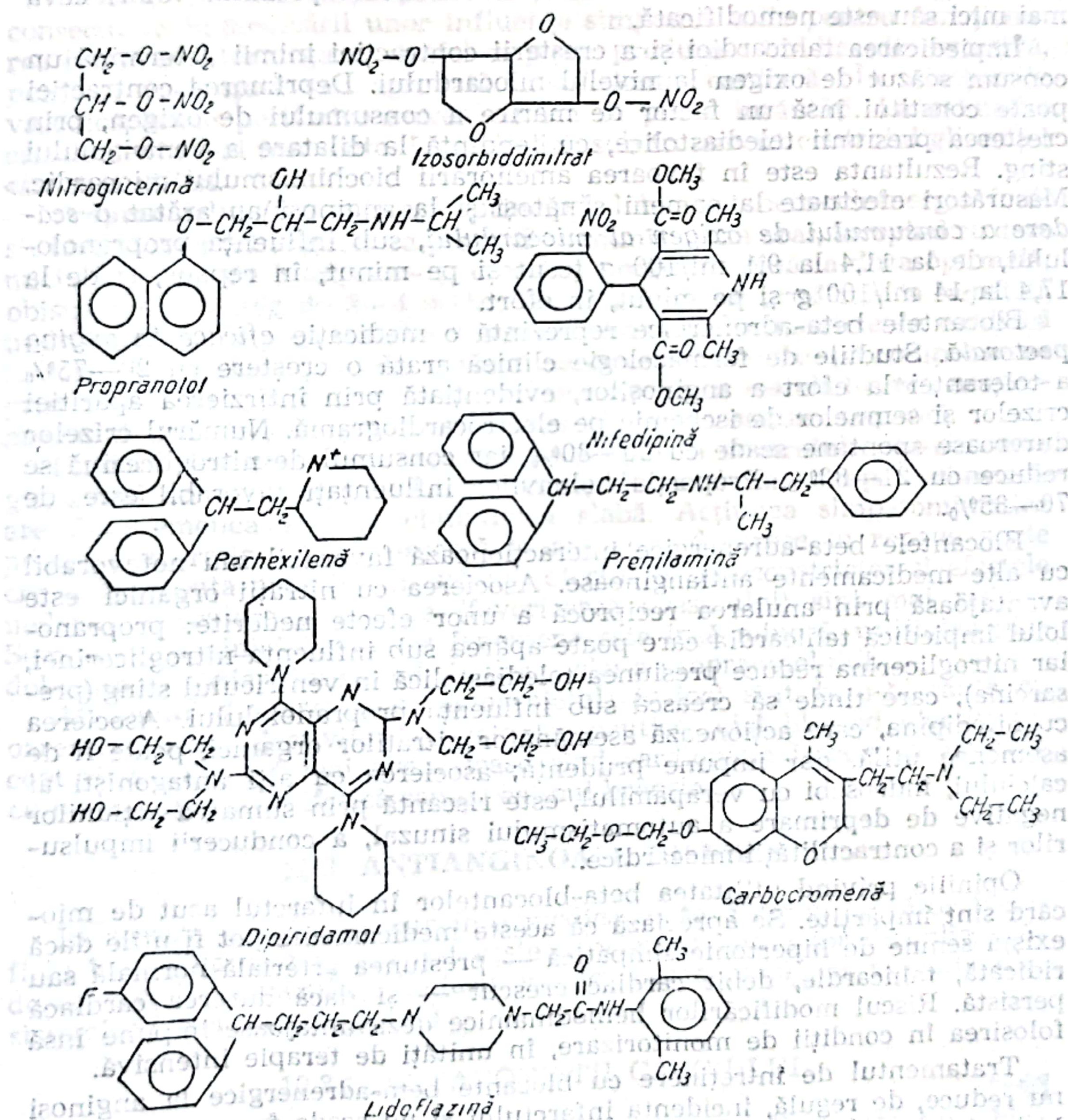


Fig. 33. — Structura chimică a principalelor medicamente antianginoase (verapamilul și amiodarona sînt redate în figura 32).

10.2. BLOCANTELE BETA-ADRENERGICE

Medicamentele care blochează receptorii beta-adrenergici și lipsesc inima de influențele simpatice stimulatoare provoacă *bradicardie* și *deprimă forța contractilă a miocardului.* Efectul bradicardizant apare net în condițiile tahicardiei emoționale, de efort sau provocată prin substanțe beta-adrenomimetice (adrenalină, izoprenalină). Parametrii, care obiectivează direct sau indirect contractilitatea miocardică, arată că beta-blocantele micșorează forța și viteza contracției atunci cînd acestea sînt stimulate adrenergic. Debitul cardiac scade atît datorită micșorării frecvenței, cît și a contracției inimii. Presiunea arterială prezintă valori ceva mai mici sau este nemodificată.

Împiedicarea tahicardiei și a creșterii contracției inimii determină un consum scăzut de oxigen la nivelul miocardului. Deprimarea contracției poate constitui însă un factor de mărire a consumului de oxigen, prin creșterea presiunii telediastolice, cu tendință la dilatare a ventriculului stîng. Rezultanta este în favoarea ameliorării biochimismului miocardic. Măsurători efectuate la oameni sănătoși și la anginoși au arătat o *scădere a consumului de oxigen al miocardului,* sub influența propranololului, de la 11,4 la 9,1 ml/100 g țesut și pe minut, în repaus, și de la 17,4 la 14 ml/100 g și pe minut, în efort.

Blocantele beta-adrenergice reprezintă o medicație *eficace în angina pectorală.* Studiile de farmacologie clinică arată o creștere cu 20—75% a toleranței la efort a anginoșilor, evidențiată prin întîrzierea apariției crizelor și semnelor de ischemie pe electrocardiogramă. Numărul crizelor dureroase spontane scade cu 50—80%, iar consumul de nitroglicerină se reduce cu 21—83%. Proporția bolnavilor influențați favorabil este de 70—85%.

Blocantele beta-adrenergice interacționează favorabil sau nefavorabil cu alte medicamente antianginoase. Asocierea cu nitrații organici este avantajoasă prin anularea reciprocă a unor efecte nedorite: propranololul împiedică tahicardia care poate apărea sub influența nitroglicerinei, iar nitroglicerina reduce presiunea telediastolică în ventriculul stîng (presarcina), care tinde să crească sub influența propranololului. Asocierea cu nifedipina, care acționează asemănător nitraților organici, poate fi de asemenea utilă, dar impune prudență; asocierea cu alți antagoniști ai calciului, îndeosebi cu verapamilul, este riscantă prin sumarea acțiunilor negative de deprimare a automatismului sinuzal, a conducerii impulsurilor și a contractilității miocardice.

Opiniile privind utilitatea beta-blocantelor în infarctul acut de miocard sînt împărțite. Se apreciază că aceste medicamente pot fi utile dacă există semne de hipertonie simpatică — presiunea arterială normală sau ridicată, tahicardie, debit cardiac crescut — și dacă durerea cardiacă persistă. Riscul modificărilor hemodinamice dezavantajoase impune însă folosirea în condiții de monitorizare, în unități de terapie intensivă.

Tratamentul de întreținere cu blocante beta-adrenergice la anginoși nu reduce, de regulă, incidența infarctului și nu scade frecvența deceselor prin infarct. Este posibil un oarecare beneficiu la anginoșii hipertensivi, pentru care s-a semnalat o incidență ceva mai mică a infarctelor.

Intreruperea bruscă a unui tratament îndelungat cu beta-blocante poate agrava starea bolnavilor anginoși, cu creșterea îngrijorătoare a frecvenței crizelor dureroase, chiar declanșarea infarctului acut. De aceea medicația trebuie redusă treptat. Mecanismul acestui fenomen de *rebound* nu este cunoscut. Este posibil ca agravarea să se datoreze continuării regimului de viață mai liberal, cu care bolnavii se obișnuiseră sub tratament, în condițiile scăderii toleranței la efort, care urmează opririi medicației. De asemenea este posibilă o creștere a reactivității miocardului la stimularea simpatică, ca urmare a hipersensibilității realizate prin denervarea chimică cronică produsă de beta-blocante.

Reacțiile adverse la propranolol și alte blocante beta-adrenergice sînt consecutive împiedicării unor influențe simpatice utile pentru funcționarea inimii și altor organe. Astfel se poate produce o bradicardie excesivă, poate fi declanșată sau agravată insuficiența cardiacă. În afecțiunile vasculospastice periferice starea clinică se poate înrăutăți. La astmatici crizele devin mai frecvente. La diabeticii sub tratament controlul glicemiei este mai dificil.

Propranololul *(inderal)* este principalul blocant beta-adrenergic folosit în tratamentul anginei de piept. Se administrează oral, începînd cu doze mici — 10 mg de 3 ori/zi — și crescînd progresiv pînă la doza optimală, obișnuit 40—60 mg de 3—4 ori/zi. Dozarea impune prudența la hepatici, unde inactivarea prin metabolizare este limitată. În insuficiența cardiacă tratamentul beta-blocant nu poate fi recomandat decît după compensarea prin digitalice; dozele trebuie să fie mici (deoarece metabolizarea propranololului este redusă prin diminuarea fluxului sanguin hepatic).

Pindololul *(visken)* este un agonist parțial în domeniul beta-adrenergic, avînd atît proprietăți de tip blocant, cît și activitate simpatomimetică; are de asemenea acțiune chinidinică slabă. Acțiunea simpatomimetică poate fi, teoretic, dezavantajoasă la anginoși, deoarece în repaus poate crește frecvența pulsului. În schimb efectul bronhoconstrictor și efectele nedorite vasculare periferice (favorizarea spasmului) sînt mai reduse. Semnificația clinică a acestor fenomene este însă minoră, utilitatea pindololului ca antianginos fiind similară celei a propranololului.

Atenololul *(tenormin)* și **metoprololul** *(beloc)* sînt beta-blocante cu oarecare cardioselectivitate, dozele terapeutice mici blocînd electiv receptorii $beta_1$. Sînt mai avantajoase cînd cardiopatia ischemică coincide cu o arteriopatie periferică sau cu astmul bronșic.

10.3. ANTIANGINOASE DIVERSE

În această grupă sînt cuprinse medicamente diverse, al căror beneficiu în angina de piept se datorește deprimării inimii (bradicardie, scăderea forței contractile), dilatării vaselor coronare și/sau vasodilatației sistemice (arteriale și venoase).

10.3.1. ANTAGONIȘTII CALCIULUI

Sub această denumire sînt cunoscute cîteva medicamente care blochează transportul activ al ionilor de calciu către interiorul celulelor musculare miocardice și netede, decuplînd procesul de excita-

ţie de cel de contracţie (dependent de ATP-aza miozinică, activată de Ca^{2+}). Consecutiv inima este deprimată şi se produce vasodilataţie.

Nifedipina *(nifedipine, adalat)*, administrată în doze terapeutice, are efecte protectoare faţă de crizele anginoase, atît în angina tipică, cît şi în cea variantă. Studii de farmacologie umană au arătat o creştere a rezistenţei anginoşilor la efort şi o ameliorare a stării clinice a acestora. Efectul se datoreşte *uşurării condiţiilor de muncă ale inimii prin vasodilataţie* cu scăderea presarcinii, dar mai ales a postsarcinii. Substanţa are de asemenea *acţiune vasodilatatoare coronariană*, utilă în angina variantă. Miocardul este deprimat prin acţiune directă, dar scăderea rezistenţei periferice şi a presiunii diastolice determină o stimulare reflexă, care înlătură deprimarea.

Nifedipina se absoarbe bine din tubul digestiv. Este metabolizată în cea mai mare parte. Timpul de înjumătăţire plasmatic este de circa 3 ore.

Se administrează în doză de 10—20 mg de 3 ori/zi, la mese. Este indicată în toate formele de angină.

Ca reacţii adverse s-au semnalat bufeuri de căldură, vertije, cefalee, palpitaţii, rareori greaţă, artralgii, astenie, edeme maleolare. Foarte rar apar crize anginoase la 15—30 minute de la administrare (care contraindică medicamentul). Deşi avantajoasă, asocierea cu blocantele beta-adrenergice impune prudenţă (doze mici) din cauza efectelor hipotensive şi deprimante cardiace sinergice. Nifedipina este contraindicată la femeile însărcinate (s-au descris efecte teratogene la unele specii animale).

Diltiazemul *(diltiazem, tildiem)* diminuează sau suprimă crizele anginoase şi necesarul de nitroglicerină. Rezistenţa inimii la efort este crescută, pragul la ischemia miocardică este ridicat. Efectul se datoreşte vasodilataţiei coronariene şi micşorării consumului de oxigen al miocardului prin diminuarea postsarcinii şi bradicardie. Disponibilul de calciu ionic intracelular este scăzut.

Diltiazemul se absoarbe bine din intestin. Concentraţiile plasmatice eficace sînt de 100—200 ng/ml. Este metabolizat în ficat cu un timp de înjumătăţire plasmatic de 6—10 ore.

Se administrează oral, la începutul meselor, cîte 60 mg de 3 ori/zi (4 prize în cazurile severe), fiind eficace în angina de efort, angina invalidantă şi angina Prinzmetal.

Reacţiile adverse, a căror frecvenţă este de aproape 9%, constau în: bradicardie, edeme, prelungirea conducerii atrioventriculare, uscăciunea gurii, epigastralgii, constipaţie sau diaree, astenie, somnolenţă sau insomnie, cefalee, vertije, creşterea valorii transaminazelor hepatice. Sarcina reprezintă o contraindicaţie. Este necesară prudenţă la bolnavii cu bradicardie sau cu tulburări severe de conducere, ca şi în cazul asocierii cu beta-blocante (posibilitatea bradicardiei marcate). Diazepamul micşorează absorbţia intestinală a diltiazemului.

Verapamilul *(isoptin)*, un alt antagonist al calciului, antiaritmic eficace, are şi proprietăţi antianginoase. Deprimă inima, scade rezistenţa periferică arterială, micşorează consumul de oxigen al miocardului şi creşte fluxul coronarian.

Se absoarbe bine din intestin, dar este metabolizat în mare parte în ficat, ceea ce îi reduce disponibilitatea la 10—20%, în condițiile administrării orale.

Este indicat ca tratament de fond în toate formele de angor, doza utilă fiind de 120 mg de 2—3 ori/zi (la mese, dacă bolnavul se plînge de arsuri epigastrice). În caz de insuficiență coronariană acută se poate introduce intravenos, cîte 5—10 mg în injecție lentă sau 15 mg în 250 ml soluție glucozată, în perfuzie, timp de 8 ore (sub control electrocardiografic).

Fiind un *deprimant cardiac*, verapamilul este contraindicat la bolnavii cu insuficiență cardiacă necompensată, bloc atrioventricular complet, infarct acut de miocard, șoc cardiogen și nu trebuie asociat cu blocantele beta-adrenergice. Blocul atrioventricular incomplet, bradicardia, hipotensiunea arterială impun prudență. Asocierea cu medicamentele antihipertensive și cu alte antiaritmice necesită grijă și doze mai mici (sinergism).

Perhexilina *(perhexiline, perhexilene, pexid)* este un alt antianginos care se comportă ca antagonist al calciului. Reduce numărul și intensitatea acceselor anginoase, putînd fi eficace chiar în cazuri rezistente la alte tratamente. Efectul se datorește împiedicării tahicardiei la efort, scăderii presiunii de umplere a ventriculului, ameliorării perfuziei coronarelor cu redistribuirea sîngelui către zonele ischemice și, probabil, ameliorării folosirii oxigenului de către miocard.

Se absoarbe bine din intestin și este în mare parte biotransformată, dar capacitatea de metabolizare a ficatului este limitată. Concentrațiile plasmatice prezintă variații individuale mari. Timpul de înjumătățire este de 2—6 zile, dar la unele persoane poate ajunge pînă la 30 de zile.

Perhexilina se administrează oral, începînd cu 100 mg/zi (fracționat, în 2 prize), crescînd după 3—4 zile la 200 mg/zi; după 2—4 săptămîni doza se poate mări, dacă este nevoie, la 300 mg/zi. După obținerea efectului dorit, se tatonează doza de întreținere, care variază între 50 și 300 mg/zi.

Este indicată la bolnavii cu *angină de piept severă, rebelă la alte tratamente*.

Folosirea perhexilinei este dificilă, *reacțiile adverse* fiind *frecvente* și *uneori severe*. Bolnavii se plîng deseori de amețeli, tulburări de echilibru, cefalee, greață, vomă, anorexie; este posibilă creșterea valorilor unor enzime serice, a lipidelor totale și trigliceridelor, ca și scăderea glicemiei. Ca accidente majore, care fac necesară oprirea medicației, s-au semnalat neuropatii periferice, hepatopatii, hipoglicemii grave, pierdere mare în greutate. Tratamentul trebuie făcut sub supraveghere clinică și biologică. Folosirea medicamentului la bolnavii cu diabet, dislipemie, tulburări de conducere intraventriculară, ca și în timpul sarcinii și alăptării impune multă prudență. Insuficiența hepatică, insuficiența renală, neuropatiile periferice și antecedentele alergice la perhexilină reprezintă contraindicații.

Prenilamina *(prenylamine, segontin)* provoacă dilatația vaselor coronare, ca și a altor vase (periferice, cerebrale); de asemenea produce bradicardie. Acționează ca antagonist al calciului și ca simpatolitic (micșorează depozitele de noradrenalină din terminațiile simpatice). Este puțin

eficace în creşterea rezistenţei la efort, iar rezultatele privind beneficiul clinic la anginoşi sînt contradictorii.

Prenilamina se administrează oral, cîte 60 mg de 2 ori/zi (mai puţin la bătrîni).

Medicamentul este în general bine suportat. Ca reacţii adverse s-au semnalat: bradicardie excesivă, cu tulburări de conducere intracardiacă, bufeuri de căldură, cefalee, ameţeli, greaţă, vomă, diaree sau constipaţie, sedare şi oboseală, tremor parkinsonian (la dozele mari). Este contraindicat în caz de bradicardie, tulburări de conducere atrioventriculară şi intraventriculară, alungirea intervalului *QT* şi în prezenţa hipokaliemiei. Nu trebuie asociat cu antiaritmice chinidinice, beta-blocante, amiodaronă, perhexilină, fenotiazine, vincamină injectabilă.

10.3.2. ALTE ANTIANGINOASE

Amiodarona *(amiodarone, cordarone)* are atît proprietăţi antiaritmice, cît şi proprietăţi antianginoase. Medicamentul provoacă bradicardie moderată şi împiedică tahicardia la efort, reduce forţa contractilă a inimii şi scade rezistenţa periferică. Munca inimii şi necesitatea de oxigen sînt micşorate. Clinic se produce o reducere a crizelor dureroase la majoritatea bolnavilor cu angină pectorală. Mecanismul de acţiune nu este precizat; a fost descrisă o acţiune de *frînare adrenergică,* cu blocarea nespecifică şi incompletă a efectelor alfa- şi beta-adrenergice.

Farmacocinetica amiodaronei este caracterizată printr-un *tranzit lent* în organism şi o acumulare tisulară marcată. După administrarea orală, medicamentul se acumulează treptat în ţesuturi. Eliminarea începe după cîteva zile şi echilibrul dintre aport şi eliminare se stabileşte după circa o lună de tratament. Timpul de înjumătăţire este de 28 de zile. În cadrul metabolizării se produce o desfacere a iodului conţinut în moleculă; acesta interferează unele teste tiroidiene — fixarea iodului radioactiv, PBI.

Amiodarona se administrează ca antianginos, pe cale orală, primele 8 zile cîte 200 mg de 3 ori/zi, apoi cîte 200—400 mg/zi, 5 zile în fiecare săptămînă. Este indicată atît în angina tipică, cît şi în angina variantă.

Medicamentul este *relativ greu de mînuit.* Reacţiile adverse sînt frecvente şi pot fi severe atunci cînd se administrează doze mari zilnic, fără pauze, dar sînt rare cînd administrarea se face corect. S-au semnalat depozite pigmentare corneene, care apar de regulă cînd tratamentul este îndelungat, dar sînt reversibile treptat la oprirea acestuia; rareori survin tulburări de vedere — halouri strălucitoare, colorate, care impun oprirea medicaţiei. Alte efecte nedorite, rare, sînt fotosensibilizarea şi pigmentarea pielii (lent reversibilă), fenomene de hipotiroidie sau hipertiroidie. Amiodarona este contraindicată în prezenţa bradicardiei sinuzale, a blocului atrioventricular, în distiroidii şi în timpul sarcinii. Folosirea la bolnavii cu antecedente tiroidiene impune prudenţă şi doze mici. În timpul tratamentului trebuie evitată expunerea la soare.

Dipiridamolul *(dipyridamol, persantin)* este un coronarodilatator. Creşte fluxul sanguin în miocard, dilatînd mai ales vasele mici. Efectul se datoreşte, probabil, inhibării recaptării adenozinei, care se eliberează în condiţii de ischemie, provocînd vasodilataţie locală. Dipiridamolul nu

crește rezistența la efort a bolnavilor cu cardiopatie ischemică. Eficacitatea terapeutică în angina pectorală nu a putut fi dovedită concludent în studii clinice controlate. Eficacitatea limitată se explică probabil prin faptul că medicamentul nu își poate exercita efectul asupra vaselor din zona ischemică, care sînt dilatate maximal prin metaboliții formați local; există chiar posibilitatea agravării ischemiei, prin derivarea sîngelui către miocardul sănătos, unde coronarele pot fi dilatate medicamentos.

Dipiridamolul se absoarbe bine din intestin, este metabolizat în ficat și eliminat prin bilă. Are un timp de înjumătățire de 3 ore. Se administrează oral, doza obișnuită fiind de 300 mg/zi (în 3 prize). În starea de rău anginos și în infarctul de miocard poate fi injectat intravenos sau intramuscular profund, 10 mg de 1—2 ori/zi, timp de 1—2 săptămîni, continuînd cu calea orală.

Reacțiile adverse sînt, de regulă, minore și rare: greață, vomă, diaree, bufeuri de căldură, cefalee, hipotensiune arterială, erupții cutanate. În infarctul de miocard cu hipotensiune, dipiridamolul poate fi administrat numai după corectarea acesteia.

Molsidominul *(molsidomin, corvaton)* are proprietăți antianginoase datorită îndeosebi venodilatației, cu diminuarea consecutivă a presarcinii și reducerea presiunii de umplere a ventriculului. Aceasta ușurează munca inimii și îi reduce consumul de oxigen; de asemenea favorizează circulația coronariană subendocardică. Medicamentul nu provoacă tahicardie în repaus. Crește rezistența la efort. Efectul se menține 6—8 ore. Clinic au fost semnalate rezultate bune ca tratament de fond al anginei pectorale și a stărilor postinfarct.

Molsidominul se absoarbe bine cînd se administrează oral. Nivelul plasmatic maxim este realizat după 30—60 minute, t 1/2 este de 60—80 minute.

Se administrează oral, doza obișnuită fiind de 2 mg de 2 ori/zi.

Este în general bine suportat. Provoacă uneori cefalee. Șocul cardiogen și hipotensiunea severă reprezintă contraindicații, iar infarctul recent impune prudență.

Lidoflazina *(lidoflazine, clinium, corflazine)* dilată coronarele și, în doză mare, reduce rezistența periferică. După cîteva săptămîni de tratament răspunsul tahicardic la efort diminuează. Efectul vasodilatator se exercită, probabil, prin intermediul adenozinei, căreia îi împiedică recaptarea; de asemenea s-a descris un antagonism competitiv cu ionii de calciu la nivelul mușchilor netezi vasculari. Eficacitatea în angina pectorală este moderată. Se administrează oral, cîte 60 mg de 3 ori/zi (se începe cu doze mai mici).

Reacțiile adverse sînt rare; tulburări digestive, amețeli, cefalee, *tinitus*. Infarctul acut de miocard, insuficiența cardiacă, bolile hepatice grave, tulburările de conducere intracardiacă, alungirea intervalului *QT*, extrasistolele ventriculare polimorfe reprezintă contraindicații. Asocierea cu digitalicele, antiaritmicele chinidinice, amiodarona și alte medicamente care pot alungi intervalul *QT* trebuie evitată.

Carbocromena *(carbocromene, chromonar, intensain, interkordin)* provoacă vasodilatație coronariană și îmbunătățește economia metabolică a

miocardului, scăzînd consumul de oxigen. Aceste efecte au fost puse pe seama inhibării fosfodiesterazei, cu creșterea cantității de AMP ciclic (care favorizează legarea calciului ionic, scăzînd disponibilitatea acestuia pentru procesul de contracție). Eficacitatea terapeutică în angina pectorală nu a fost dovedită cu certitudine.

Se administrează oral, cîte 150 mg de 3 ori/zi, pentru profilaxia de durată a crizelor anginoase. În infarctul acut se injectează intravenos lent, în 5 minute, cîte 40 mg de 2—6 ori/zi, sau în perfuzie, 400 mg/zi.

Reacțiile adverse sînt rare. S-au semnalat greață, vomă, sudorație. Injectarea intravenoasă rapidă poate fi cauză de hipotensiune arterială.

CÎTEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

Agozol — *drajeuri* conținînd prenilamină lactat 15 mg (flacon cu 30 bucăți); *capsule* conținînd prenilamină lactat 60 mg (cutie cu 25 bucăți); *supozitoare* conținînd prenilamină lactat 50 mg (cutie cu 6 bucăți).

Carbocromen — *drajeuri* conținînd carbocromenă clorh. 75 mg (flacon cu 100 bucăți).

Nitroglicerin — *comprimate* conținînd nitroglicerină 0,5 mg (tub cu 20 bucăți); *soluție alcoolică* conținînd nitroglicerină 1% (flacon cu 96 ml).

Nitroglicerină retard — *comprimate* conținînd nitroglicerină 2,5 mg înglobată în polietilenă amilosodică (flacon cu 20 bucăți).

Persantin — *comprimate* conținînd dipiridamol 25 mg (flacon cu 20 bucăți).

Propranolol — *comprimate* conținînd propranolol hcl. 10 mg sau 40 mg (flacon cu 50 bucăți); *fiole* a 5 ml soluție injectabilă conținînd propranolol hcl. 5 mg (cutie cu 5 bucăți).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ARONOV V. S. — Treatment of angina pectoris, *Postgrad. Med.*, 1976, *60*, 106; BELLONI F. L. — The local control of coronary blood flow, *Cardiovasc. Res.*, 1979, *13*, 63; BOISSIER J. R., CHICHÉ P. — Symposium sur la pharmacologie clinique des médicaments antiangineux, Paris, Sandos, 1975; DI CARLO F. J. — Nitroglycerin revisted, *Drug Metab. Rev.*, 1975, *4*, 1; DUCHENE-MARULIAZ P. — Antiangoreux, în „Pharmacologie clinique" (sub red. *Giroud J. P.*), Expansion Sci. Française, Paris, 1978, p. 469—485; FLECKENSTEIN A. — Specific pharmacology of calcium in myocardium, cardiac pacemakers and vascular smooth muscle, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1977, *17*, 149; GIBSON D. G. — Pharmacodynamic properties of beta-adrenergic receptor blocking drugs in man, *Drugs*, 1974, *7*, 8; JOHANSSON B. V. (sub red.) — Calcium antagonists, *Acta Pharmacol. Toxicol.*, suppl. 1, 1978, *43*; JOHNSSON G., REGARDH C. G. — Clinical pharmacology of beta-adrenoreceptor blocking drugs, *Clin. Pharmacokinetic.*, 1976, *1*, 323; KAVERINA N. V., CHUMBURIDZE V. B. — Antianginal drugs, *Pharmacol. Ther.*, 1979, *4*, 109; KOCH-VESER J. — Bretylium, *New England J. Med.*, 1979, *300*, 473; LAKY D., CONSTANTINESCU S., FILIPESCU G., CONSTANTINESCU N. M., RETEA EL., HĂLĂLĂU FL. — Contribuții la studiul bazelor morfofiziologice ale terapiei cu propranolol în unele ischemii miocardice tranzitorii, *Med. int. (Buc.)*, 1980, 2, 121; LICHTLEN P. R., ENGEL H. J., SCHREY A., SWAN H. J. C. (sub red.) — Nitrates III, Ed. Springer, Berlin,

1981; NEEDLEMAN P. (sub red.) — Organic nitrates, Handbuch der experimentellen Pharmakologie, vol. 40, Ed. Springer, Berlin, 1975; OPIE L. H. — Calcium antagonists, *Lancet*, 1980, *1*, 806; PARRATT J. R. — Pharmacological approaches to the therapy of angina, *Adv. Drug Res.*, 1974, *9*, 103; PRICHARD B. N. C. — Beta-adrenergic receptor blocking drugs in angina pectoris, *Drugs*, 1974, *7*, 55; ROBINSON B. F. — Mechanisms in angina pectoris in relation to drug therapy, *Adv. Drug Res.*, 1975, *10*, 93; STROESCU V., TEODORINI S., CREȚESCU R. — Comparative study of two beta-adrenergic blocking drugs in angina pectoris, *Rev. Roum. Med. Int.*, 1974, *11*, 3, 307; *Symposium* — Perhexilene, *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1978; WARREN S. E., FRANCIS G. S. — Nitroglycerin and nitrate esters, *Amer. J. Med.*, 1978, *65*, 53.

11. MEDICAŢIA VASOCONSTRICTOARE

O serie de medicamente au acţiune vasoconstrictoare. Vasoconstricţia poate interesa mare parte din teritoriile vasculare, determinînd creşterea rezistenţei periferice şi ridicarea presiunii arteriale. *Vasoconstrictoarele cu acţiune generalizată* — de exemplu unele amine simpatomimetice sau angiotensina — sînt utile în cazuri selecţionate de insuficienţă circulatorie acută, ca şi în unele stări hipotensive cronice. Acţiunea constrictoare se poate exercita atît asupra arterelor (vase de rezistenţă), cît şi asupra venelor (vase de capacitanţă), de exemplu în cazul simpatomimeticelor; angiotensina provoacă predominant vasoconstricţie arterială, iar dihidroergotamina provoacă predominant venoconstricţie.

Alte vasoconstrictoare *acţionează limitat în anumite teritorii*. Astfel, dozele mici de ergotamină provoacă vasoconstricţie la nivelul teritoriului carotidian, acţiune utilă în tratamentul migrenei. Acţiunea vasoconstrictoare puternică a vasopresinei în teritoriul splanhnic o indică în tratamentul de urgenţă al hemoragiilor digestive.

Acţiunea locală poate fi determinată de *uzul topic* al unor vasoconstrictoare, de exemplu unele simpatomimetice folosite ca decongestive ale mucoasei nazale şi conjunctivale sau adrenalina, care se poate adăuga soluţiilor de procaină sau lidocaină în scopul prelungirii acţiunii anestezice locale.

Vasoconstricţia medicamentoasă se datoreşte *acţiunii simpatomimetice de tip alfa-adrenergic* sau *interesării directe a musculaturii netede vasculare* — de exemplu prin angiotensină sau vasopresină.

11.1. VASOCONSTRICTOARELE FOLOSITE CA ANTIHIPOTENSIVE

Hipotensiunea acută din cadrul *şocului* se datoreşte, primar, scăderii volemiei (de exemplu prin hemoragie), deficitului de pompă cu scăderea marcată a debitului cardiac (în infarctul acut de miocard) sau/şi scăderii rezistenţei periferice (şocul septicotoxic, şocul neurogen). Deficitul hemodinamic, cu *hipoperfuzia tisulară* consecutivă, determină (atunci cînd

sistemul nervos central și sistemul simpatic nu sînt deprimate) o *reacție simpatică,* cu descărcare de catecolamine și vasoconstricție în teritoriile renal, splanhnic, în mucoase și piele, care — prin redistribuirea sîngelui — asigură menținerea circulației în miocard și creier. Este *insuficiența circulatorie acută de tip hiperton.* În caz de deprimare a controlului vasomotor prin intoxicația cu substanțe deprimante centrale, după rahianestezie sau în condiții de supradozare a simpatoplegicelor, hipotensiunea nu poate fi compensată prin reacție simpatică, insuficiența circulatorie acută fiind de *tip hipoton.* La nivelul capilarelor starea de șoc determină stază, fugă lichidiană către țesuturi, dezvoltarea de microtromboze. Consecutiv hipoperfuziei se dezvoltă o stare de acidoză tisulară, apar leziuni celulare, se eliberează enzime lizozomiale, care provoacă autoliză. Ischemia splanhnică, cu modificările autolitice din pancreas și ficat, agravează situația, ducînd la eliberarea sau formarea unor *factori toxici,* care accentuează deficitul hemodinamic și deprimă mecanismele de apărare (factorul deprimant al miocardului, substanța deprimantă a sistemului reticuloendotelial, factorul Fukuda, factorul Clove etc.).

Tratamentul medicamentos al stărilor hipotensive acute din șoc urmărește corectarea parametrilor hemodinamici și corectarea tulburărilor metabolice. *Corectarea parametrilor hemodinamici* se realizează, după caz, prin: *expansiunea* rapidă a *volumului intravascular* cu ajutorul perfuziilor de sînge, soluțiilor coloidale și soluțiilor saline; *medicamente vasoactive* — vasoconstrictoare sau vasodilatatoare — și *inotrope. Corectarea tulburărilor metabolice* se face prin *glucocorticoizi* și prin *inhibitori de protează* (aprotinină).

Medicamentele vasoconstrictoare sînt utile în șoc, atunci cînd hipotensiunea arterială marcată face obligatorie încercarea de a crește presiunea de perfuzie prin îngustarea vaselor. Aceasta asigură un flux sanguin, cît de cît adecvat, la nivelul unor organe vitale și permite transportul altor medicamente către țesuturile unde acționează. Vasoconstrictoarele sînt de asemenea indicate atunci cînd hipotensiunea se datorește diminuării sau abolirii controlului simpatic al vaselor (în insuficiența circulatorie acută de tip hipoton).

Vasoconstricția medicamentoasă poate fi dăunătoare în insuficiența circulatorie de tip hiperton, îndeosebi prin accentuarea ischemiei în anumite teritorii critice — ficat, pancreas, rinichi — ceea ce accentuează procesele de autoliză, formarea de factori toxici și diminuează în mod periculos diureza etc.

În afara hipotensiunii acute a șocului, vasoconstrictoarele sînt indicate în unele *stări hipotensive cronice* și pentru corectarea *hipotensiunii ortostatice.*

11.1.1. AMINELE SIMPATOMIMETICE FOLOSITE CA VASOCONSTRICTOARE SISTEMICE

Simpatomimeticele pot fi utile în șoc datorită unor efecte alfa-adrenergice, beta-adrenergice sau dopaminergice, exercitate asupra vaselor și inimii. Vasoconstricția este un efect de tip alfa-adrenergic.

Noradrenalina sau *norepinefrina* provoacă *vasoconstricție* prin *acționarea directă a receptorilor alfa-adrenergici*. Sînt interesate atît arteriolele, cît și venulele. Se produce creșterea rezistenței periferice totale, cu mărirea presiunii diastolice și sistolice. Datorită intervenției reflexelor vagale, cardioinhibitorii, acțiunea directă de stimulare a inimii de către noradrenalină este obișnuit mascată; nu se produce tahicardie, debitul cardiac este nemodificat sau ușor scăzut. Rezistența este mărită în majoritatea teritoriilor vasculare. *Fluxul sanguin* este *diminuat la nivelul ficatului și rinichiului* și mai puțin în mușchii striați. Circulația coronariană este crescută. Există o tendință de *scădere a volemiei*, consecutiv favorizării trecerii lichidului din capilare în țesuturi, ca urmare a constricției venulare.

Vasoconstricția noradrenalinică poate fi utilă în *stările hipotensive acute*, crescînd presiunea arterială și ameliorînd perfuzia tisulară. Efectul este avantajos în insuficiența circulatorie acută hipotonă, ca și în toate cazurile de colaps cu o presiune arterială maximă sub 50 mm Hg, care nu asigură o presiune de perfuzie elementară pentru țesuturi.

Se folosește noradrenalina levogiră — *levarterenol (arterenol, levophed, norartrinal)* — ca bitartrat. Soluția, conținînd 4 mg levarterenol bază la 1 000 ml glucoză 5%, se introduce în perfuzie i.v. Doza utilă este

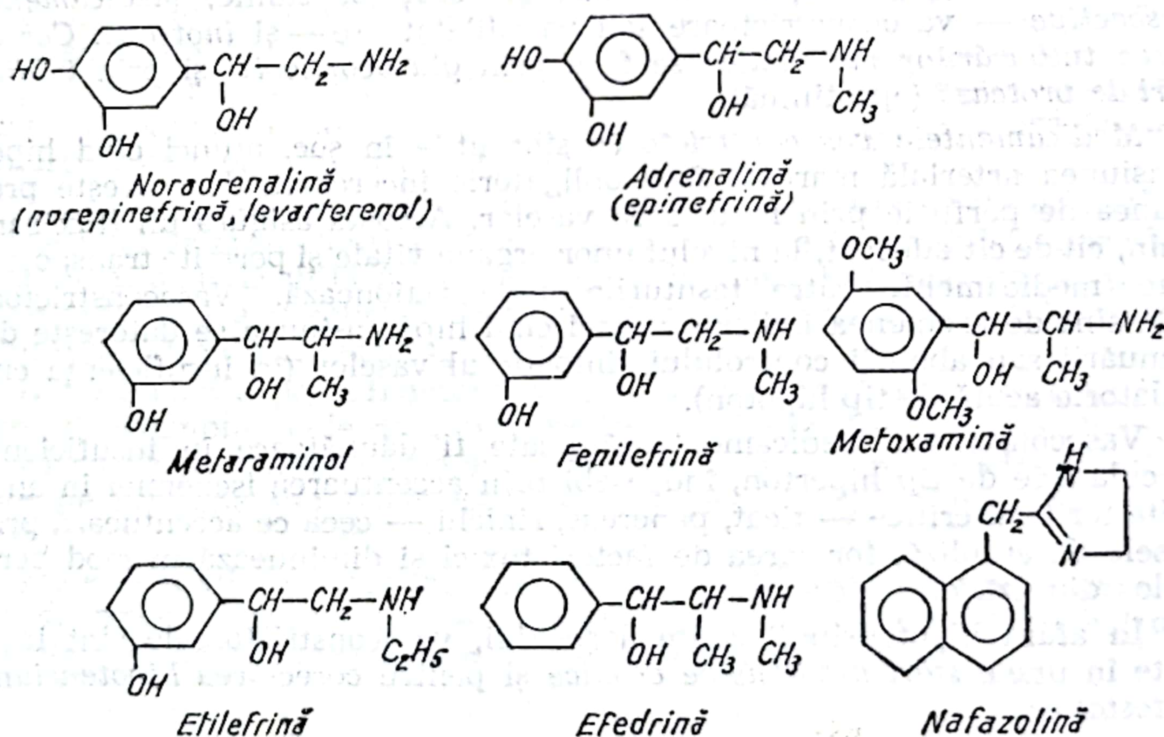


Fig. 34. — Structura chimică a unor simpatomimetice folosite ca vasoconstrictoare.

de 2—4 mcg, adică 10—20 picături/minut. Efectul se instalează imediat și se menține 1—2 minute după oprirea perfuziei (noradrenalina este repede inactivată prin biotransformare metabolică și prin captare neuronală). Presiunea arterială trebuie controlată la fiecare 2 minute, pînă la stabilirea dozei utile, apoi la intervale de cel puțin 15 minute.

Indicarea noradrenalinei în tratamentul șocului are importante limitări. În cazurile de insuficiență circulatorie acută hipertonă, excesul de catecolamine face inutilă, chiar dăunătoare, folosirea medicamentului, accentuînd vasoconstricția la nivelul ficatului, pancreasului și rinichiului. Hipovolemia este de asemenea agravată.

Ca reacții adverse, noradrenalina poate provoca anxietate, palpitații, cefalee. Dozele excesive produc *hipertensiune brutală* cu cefalee marcată, fotofobie, paloare, opresiune retrosternală, sudorație și vomă; pot surveni accidente cardiace sau rupturi vasculare. Atunci cînd perfuzia este prea îndelungată se dezvoltă acidoză, care scade reactivitatea vaselor și impune mărirea dozei, ceea ce — în continuare — crește acidoza; în aceste condiții oprirea perfuziei poate fi urmată de hipotensiune severă. Local, noradrenalina scăpată prin orificiul de pătrundere a acului în venă, poate fi cauză de fenomene ischemice, chiar gangrenă; perfuzia se face în vene mari, iar dacă apar fenomene ischemice, se fac infiltrații locale cu soluție salină izotonă, eventual cu tolazolină (blocant alfa-adrenergic).

Noradrenalina este contraindicată la hipertiroidieni (la care dozele obișnuite pot provoca reacții toxice), în prezența aritmiilor, în timpul anesteziei cu halotan sau ciclopropan (risc de aritmii grave) și la femeile însărcinate (stimulează uterul). Asocierea cu chinidină și digitalice nu este recomandată.

Metaraminolul *(aramine)* are efecte asemănătoare noradrenalinei, dar de *mai lungă durată* (20—90 minute, în funcție de calea de administrare). Acțiunea se exercită direct asupra receptorilor adrenergici (predominant cei alfa) și indirect, prin eliberarea de noradrenalină. Se injectează subcutanat sau intramuscular 2—10 mg sau se introduce în perfuzie i.v. 15—100 mg în 500 ml soluție glucozată 5%. Este indicat în stările hipotensive după intervenții chirurgicale, rahianestezie, infarct acut de miocard, cu limitările generale ale simpatomimeticelor vasoconstrictoare.

Fenilefrina *(phenylephrine, neosynephrine, metasympatol)* provoacă vasoconstricție, acționînd predominant direct asupra receptorilor alfa-adrenergici. Nu are practic acțiune cardiostimulatoare (beta$_1$-adrenergică). Dozele terapeutice cresc presiunea sistolică și diastolică, *efectul* fiind *mai susținut* decît în cazul noradrenalinei — se menține 50 de minute după injectarea subcutanată și 20 de minute după injectarea intravenoasă. Pentru combaterea hipotensiunii după rahianestezie fenilefrina se injectează subcutanat sau intramuscular 5 mg, intravenos lent 0,1—0,5 mg, repetat la nevoie sau în perfuzie intravenoasă, inițial 180 mcg/minut, apoi 30—60 mcg/minut. În hipotensiunea ortostatică se administrează oral 60—150 mg/zi. Poate fi utilă și în tahicardia paroxistică atrială, unde 0,1—0,5 mg intravenos pot suprima reflex criza.

Metoxamina *(methoxamine, vasoxyl)* are proprietăți asemănătoare fenilefrinei. Efectul hipertensiv se menține 15—20 minute de la injectarea intravenoasă și 60—90 minute de la injectarea intramusculară. Dozele recomandate în șoc sînt de 5—20 mg intramuscular sau 5—10 mg intravenos lent (1 mg/minut). Poate fi utilă și pentru oprirea crizelor de tahicardie paroxistică atrială.

Epinefrina *(epinephrine)* sau *adrenalina*, în doze terapeutice, provoacă stimularea inimii, cu tahicardie, creșterea forței contractile și mărirea consumului de oxigen a miocardului, vasoconstricție arterială și venoasă,

TABELUL XLV

CÎTEVA CARACTERISTICI FARMACOTERAPEUTICE ALE UNOR SIMPATOMIMETICE FOLOSITE CA VASOCONSTRICTOARE

Medicamentul	Tipul acţiunii simpatomimetice	Durata efectului	Utilitatea terapeutică	Calea de administrare
Noradrenalină	directă, predominant α, moderat β_1	scurtă	antihipotensiv	i.v. (perf.)
Metaraminol	directă şi indirectă, predominant α	medie	antihipotensiv	s.c., i.m., i.v. (perf.)
Fenilefrină	directă, predominant α	medie	antihipotensiv, decongestiv local	s.c., i.m., i.v. (inj., perf.), oral, local
Metoxamină	directă, predominant α	medie	antihipotensiv	i.m., i.v. (inj.)
Adrenalină	directă α şi β	scurtă (i.v.)	şoc anafilactic, asociere anestezice locale	i.v. (inj.), i.m., sublingual
Efedrină	directă şi indirectă, α şi β	medie	antihipotensiv, decongestiv local	oral, s.c., local
Etilefrină	directă α şi β	medie	antihipotensiv	oral, i.v. (perf.)

cu diminuarea fluxului sanguin la nivelul pielii, mucoaselor în teritoriul splanhnic şi renal, vasodilataţie în muşchii striaţi şi în ficat. Circulaţia cerebrală, pulmonară şi coronariană este crescută prin redistribuirea sîngelui către aceste teritorii. Se produce o ridicare a presiunii arteriale sistolice şi o scădere a presiunii diastolice, cu ridicarea modestă a valorilor presiunii medii. Efectul se menţine cîteva minute, în condiţiile injectării intravenoase şi $^1/_2$—$1^1/_2$ ore, pentru injectarea subcutanată. Adrenalina acţionează direct receptorii adrenergici alfa$_1$, beta$_1$ şi beta$_2$.

Adrenalina nu se foloseşte obişnuit ca agent presor în şoc şi în alte stări hipotensive, din cauza *riscului mare de aritmii*. Este însă *medicamentul de primă alegere, indispensabilă, în şocul anafilactic*, unde combate hipotensiunea arterială, bronhoconstricţia, edemul laringian, deprimarea inimii. În formele severe se injectează intravenos lent 0,5 mg în 10 ml soluţie salină, repetînd eventual doza după 5—15 minute (cu multă grijă, sub supraveghere strictă). Cînd calea intravenoasă nu poate fi abordată, se injectează intramuscular sau se administrează sublingual. O altă indicaţie sînt sîngerările gastrointestinale prin ulcer sau varice esofagiene,

unde se introduce în perfuzie intravenoasă, 1/200 000—1/500 000 în glucoză izotonă; concomitent se administrează propranolol pentru combaterea acțiunii cardiostimulatoare dăunătoare.

Aritmiile cardiace, tahicardia marcată (peste 140/minut) și hipertensiunea arterială severă reprezintă contraindicații, relative în situațiile de mare urgență.

Etilefrina *(etilefrine, effortil)* este un compus de sinteză, stimulant miocardic și vasoconstrictor prin acțiuni alfa- și beta-adrenergice directe. Se administrează oral, 5 mg de 2—3 ori/zi, în tratamentul stărilor hipotensive cronice și al hipotensiunii ortostatice și în perfuzia intravenoasă, 10 mg în 250 ml soluție glucozată izotonă, în hipotensiunile mai severe, în cadrul reanimării.

Efedrina *(racephedrine)*, un alcaloid natural, are acțiune simpatomimetică mixtă — directă asupra receptorilor alfa- și beta-adrenergici și prin intermediul eliberării de noradrenalină din terminațiile simpatice. Dozele terapeutice *cresc presiunea arterială* sistolică și diastolică, datorită stimulării inimii și vasoconstricției. Efectul este de *intensitate moderată și relativ durabilă;* se menține 2—3 ore după administrarea orală.

Efedrina este folosită limitat pentru tratamentul stărilor hipotensive cronice și al hipotensiunii posturale. Dozele utile sînt de 15—60 mg oral, la fiecare 2—4 ore.

11.1.2. ANGIOTENSINA

Angiotensina, octopeptidă care se formează în organism sub influența enzimatică a reninei, are proprietăți vasoconstrictoare și stimulante cardiace. Acționează direct asupra musculaturii netede vasculare și asupra miocardului: crește influxul de ioni de calciu la dispoziția procesului contractil; de asemenea are oarecare acțiune de stimulare simpatică.

Introdusă în perfuzie intravenoasă, în doze terapeutice, angiotensina provoacă în cîteva secunde *ridicarea presiunii arteriale,* uneori cu bradicardie reflexă și diminuarea debitului cardiac. Rezistența periferică to-

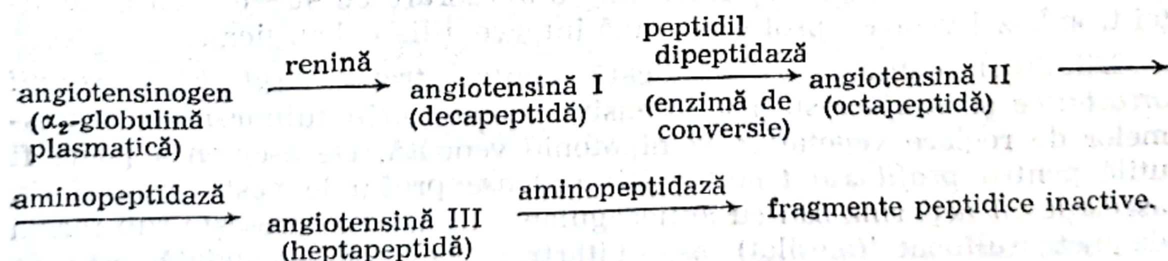


Fig. 35. — Formarea și degraderea angiotensinelor.

tală crește, ca urmare a *vasoconstricției arteriolare;* vasele de capacitanță sînt mai puțin influențate. Fluxul sanguin scade marcat în piele, teritoriul splanhnic și teritoriul renal; circulația coronariană poate fi, de asemenea, diminuată. Vasoconstricția este mai slabă la nivelul creierului și musculaturii striate, unde — pentru dozele mici — fluxul sanguin poate

crește prin redistribuirea sîngelui. Ca și în cazul noradrenalinei este favorizată trecerea lichidului din capilare înspre țesuturi, cu tendință de scădere a volemiei. Efectul hipertensiv al angiotensinei se menține cîteva minute după oprirea perfuziei.

Angiotensina, sub formă de *angiotensinamidă (angiotensinamide, hypertensin)*, este folosită limitat pentru tratamentul insuficienței circulatorii acute a șocului, fiind de ales la bolnavii cu prăbușire tensională, care nu răspund la noradrenalină sau alte amine simpatomimetice. Doza utilă este de 1—10 mcg/minut, în perfuzie intravenoasă (se folosește o soluție de glucoză sau salină izotonă, conținînd 1 mg/l).

Vasoconstricția provocată de angiotensină poate agrava condițiile hemodinamice și tulburările metabolice ale șocului, în caz de insuficiență circulatorie acută de tip hiperton.

Medicamentul trebuie administrat cu grijă, deoarece poate provoca creșteri tensionale periculoase. Uneori apar amețeli, cefalee, dureri anginoase, bradicardie, aritmii ventriculare.

11.1.3. DIHIDROERGOTAMINA

Dihidroergotamina *(dihydroergotamine, dihydergot)* este un derivat semisintetic al ergotaminei, alcaloid din secara cornută. Are *acțiune vasoconstrictoare alfa-adrenergică, interesînd mai ales sistemul venos.*

Injectată intravenos, în doză de 10 mcg/kg, provoacă contracția marcată a vaselor de capacitanță din mușchi și piele, fără să modifice semnificativ vasele de rezistență. Sîngele mobilizat din vene determină o *creștere a debitului cardiac* cu circa 0,5 l/minut, cu o ușoară mărire a presiunii arteriale sistolice. În condiții de stress ortostatic dihidroergotamina menține presiunea arterială și debitul cardiac. Aceleași efecte apar și după administrarea de durată, pe cale orală, a 4—10 mg/zi (care realizează concentrații plasmatice în jur de 7 ng/ml). Creșterea tonusului venos și mărirea consecutivă a vitezei fluxului sanguin (pentru mai mult de 8 ore după o singură doză) determină o micșorare cu 40—60% a incidenței trombozei venoase profunde după intervențiile chirurgicale.

Dihidroergotamina este indicată pentru *tratamentul hipotensiunii ortostatice* și al altor stări hipotensive cronice prin tulburarea mecanismelor de reglare vegetativă și hipotonie venoasă. De asemenea poate fi utilă pentru *profilaxia trombozelor venoase* profunde postoperatorii (în asociație cu heparina sau cu anticoagulante orale). Se folosește sub formă de metansulfonat (mesilat) sau bitartrat. Doza recomandată este de 3 mg de 3 ori/zi, pe cale orală.

Medicamentul este în general bine suportat. Grețurile sînt relativ frecvente, dar pot fi evitate, în mare parte, prin administrarea după mese. Insuficiența hepatică și insuficiența renală avansate impun prudență. Asocierea cu antibiotice macrolidice (eritromicină, troleandomicină) trebuie evitată, deoarece poate favoriza apariția de accidente ischemice.

11.2. MEDICAMENTELE FOLOSITE PENTRU ACȚIUNEA VASOCONSTRICTOARE LOCALĂ

Unele medicamente sînt folosite pentru acțiunea vasoconstrictoare limitată la anumite teritorii vasculare. Aceasta se datorește fie tropismului farmacodinamic pentru anumite vase, fie aplicării locale.

11.2.1. AMINELE SIMPATOMIMETICE FOLOSITE CA DECONGESTIVE ALE MUCOASEI NAZALE ȘI CONJUNCTIVEI

Efedrina, fenilefrina, nafazolina (naphazoline, rinofug), tetrizolina (tetryzoline), oximetazolina (oxymetazoline), xilometazolina (xylometazoline) și alte simpatomimetice cu acțiune vasoconstrictoare, *aplicate pe mucoase*, provoacă *descongestionarea* acestora și inhibarea secrețiilor.

Nafazolina este un simpatomimetic cu structură imidazolinică, care acționează predominant indirect (prin eliberare de noradrenalină). Instilată local, în soluție 0,25—1‰, este indicată în *rinitele* și *sinuzitele acute alergice* sau prin *răceală comună,* ca și în *conjunctivitele* alergice și iritațiile conjunctivale de diferite cauze.

Are oarecare acțiune iritantă locală, care poate fi resimțită sub forma unor înțepături, în primele secunde după instilație. După încetarea efectului apare uneori o congestie reactivă. Aplicarea repetată, la intervale prea scurte, duce la *diminuarea efectului* (tahifilaxie). Folosirea îndelungată favorizează dezvoltarea unei rinite cronice. La *copii mici* se poate absorbi din nas în cantitate suficientă pentru a provoca *deprimare centrală* — se folosesc soluții mai diluate sau se evită.

O serie de *preparate,* care *asociază vasoconstrictoare simpatomimetice,* antihistaminice, atropină, analgezice-antipiretice și antiinflamatorii, antitusive, cafeină etc., se recomandă în administrare orală pentru combaterea catarului mucoaselor și a altor simptome în *răceala comună,* diverse viroze ale căilor aeriene superioare, rinitele alergice, febra de fîn etc. Ele pot provoca o ameliorare simptomatică, mai ales cînd patogenia este alergică. Simpatomimeticele cuprinse în asemenea preparate pot fi *cauză de ascensiuni tensionale;* hipertensiunea reprezintă o contraindicație, iar folosirea la persoanele în vîrstă impune prudență.

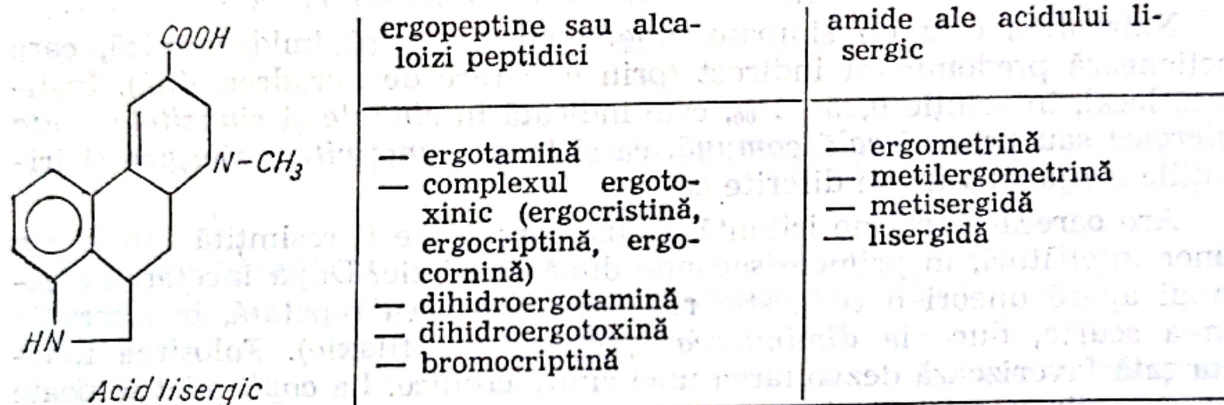
11.2.2. ERGOTAMINA ȘI ALTE MEDICAMENTE ANTIMIGRENOASE

Migrena este un tip particular de cefalee vasculară, cu patogenie încă incomplet cunoscută. În *faza prodromală* se produce o *vasoconstricție* de obicei unilaterală, care interesează arterele *extracraniene* și *intracraniene.* Spasmul vascular este declanșat probabil prin stimulare neurogenă, provocată de stress sau de alte cauze. În continuare se produce *agregare plachetară* și eliberare de *serotonină,* care provoacă de asemenea vasoconstricție. Micșorarea circulației determină hipoxie locală și acidoză. Serotonina acționează asupra peretelui vascular și țesutul peri-

vascular, provocînd *inflamație* și *sensibilizînd receptorii la durere din vase*. Scăderea concentrației locale de serotonină provoacă *dilatația arterelor* mici și mari, extracraniene și intracraniene, care caracterizează *faza de cefalee*.

Tratamentul medicamentos al migrenei urmărește fie calmarea crizei dureroase, fie profilaxia crizelor (cînd frecvența acestora este mai mare de 3/lună). Se folosesc substanțe care acționează vasoconstrictor în teritoriul carotidei (prin diferite mecanisme) sau care acționează agonist sau antagonist în domeniul serotoninergic.

Ergotamina *(ergotamine, gynergen)* este un alcaloid natural din *secara cornută* sau *ergot*. Are în structură acid lisergic legat de o peptidă triciclică. Anumite analogii structurale cu catecolaminele fiziologice și cu 5-hidroxitriptamina determină comportarea ca *agonist parțial sau antagonist în domeniul noradrenergic, dopaminergic și triptaminergic.*



ergopeptine sau alcaloizi peptidici	amide ale acidului lisergic
— ergotamină — complexul ergotoxinic (ergocristină, ergocriptină, ergocornină) — dihidroergotamină — dihidroergotoxină — bromocriptină	— ergometrină — metilergometrină — metisergidă — lisergidă

Fig. 36. — Nucleul de bază — acidul lisergic — și principalele grupe de alcaloizi din secara cornută (și derivați ai acestora).

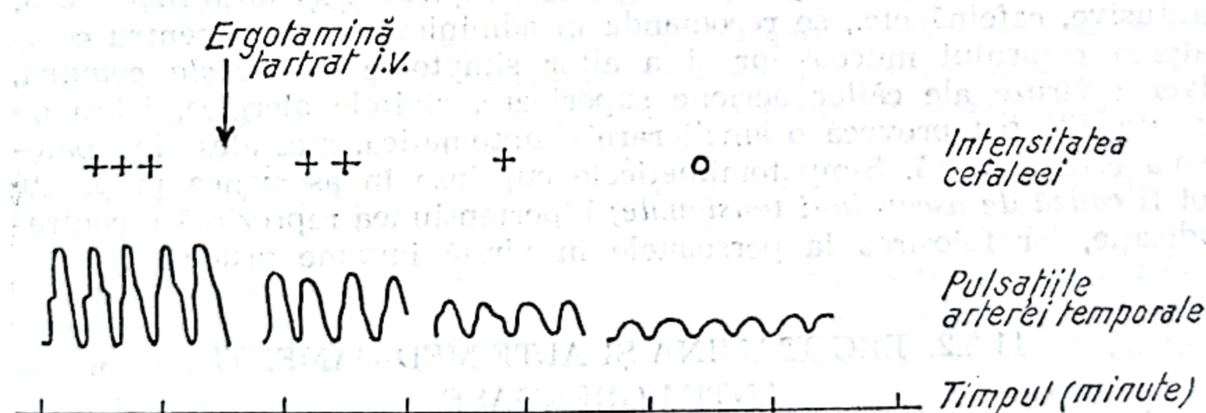


Fig. 37. — Influențarea cefaleei și amplitudinii pulsațiilor arterei temporale, în criza de migrenă, prin ergotamină injectată intravenos.

Ergotamina provoacă *vasoconstricție arterială* și *venoasă*. Dozele mici, folosite terapeutic, cresc rezistența periferică, scad fluxul sanguin în diferite organe și produc o ridicare ușoară a presiunii arteriale.

Administrată la bolnavi în criză migrenoasă, ergotamina poate înlătura durerea. Mecanismul *efectului antimigrenos* nu este precizat. Alca-

loidul produce o *vasoconstricție durabilă în teritoriul carotidei,* care reduce distensia dureroasă a arterelor extra- și intracraniene. Cefaleea diminuează progresiv, odată cu reducerea pulsațiilor înregistrate la nivelul ramurii temporale sau occipitale a carotidei externe. Ergotamina diminuează de asemenea șuntarea sîngelui din artera carotidă către vena jugulară (în criza migrenoasă anastomozele arteriovenoase sînt deschise, ceea ce determină hipoxemie cerebrală). Stimularea musculaturii netede arteriale este probabil mediată în parte de către receptorii triptaminergici, la nivelul cărora ergotamina se comportă ca agonist parțial. Este posibil să contribuie și o acțiune venoconstrictoare alfa-adrenergică.

Ergotamina se absoarbe lent și incomplet din tubul digestiv, raportul între dozele echiactive pe cale orală și intramusculară fiind de 10/l. Concentrația plasmatică maximă se realizează după 2 ore. *Asocierea de cafeină crește considerabil viteza absorbției și cantitatea absorbită,* dublînd nivelul plasmatic (mecanismul nu este cunoscut). Absorbția de la locul injectării intramusculare este completă, dar relativ lentă, efectul dezvoltîndu-se după circa 20 de minute. Alcaloidul este reținut la nivelul unor țesuturi. Este metabolizat practic în totalitate în ficat, metaboliții eliminîndu-se predominant prin bilă. Timpul de înjumătățire este de 21 ore.

Ergotamina, sub formă de *tartrat,* este medicamentul de ales pentru tratamentul curativ al crizei de migrenă și al altor forme de cefalee vasculară, înrudite. Calmarea crizei se realizează la 50% dintre bolnavi cînd se folosește calea orală sau perlinguală, la 70% pentru calea rectală și inhalatorie și la 85% pentru injecția intramusculară. Administrarea se face obișnuit oral, 2 mg la începutul atacului (cît mai timpuriu) apoi, după nevoie, cîte 1 mg la fiecare 1/2 de oră, pînă la cel mult 6 mg/zi; doza într-o săptămînă nu trebuie să depășească 12 mg. Dacă bolnavul prezintă vărsături se preferă administrarea perlinguală în aceleași doze. Pentru calea rectală se utilizează supozitoare, administrînd inițial 1—2 mg, doză care se poate repeta după o oră, pînă la cel mult 4 mg/zi; doza într-o săptămînă nu trebuie să depășească 10 mg. În cazurile severe se injectează intramuscular 0,5—1,5 mg odată, cel mult 3 mg/săptămînă. *Asociația ergotamină-cafeină (cofedol, ergofein, gynergene caféiné),* cuprinzînd obișnuit 1 mg ergotamină și 100 mg cafeină la 1 comprimat, se recomandă la bolnavii care nu suportă ergotamina ca atare, pe cale orală (prezintă grețuri și vărsături). Cafeina face posibilă diminuarea dozei de ergotamină, favorizînd absorbția alcaloidului și adaugă un plus de eficacitate, prin acțiunea vasoconstrictoare proprie în teritoriul carotidei.

Ergotamina este un medicament greu de mînuit, care nu trebuie folosit decît ocazional și nu în cure prelungite. Dacă se administrează 2 zile consecutiv provoacă o „cefalee de *rebound*", de aceea nu este indicată la bolnavii care prezintă mai multe crize săptămînal. Greața și voma sînt relativ frecvente pentru calea orală. Acțiunea vasoconstrictoare poate fi cauzată de *tulburări ischemice,* cu parestezii și durere. Afecțiunile vasculare obliterante și spastice, cardiopatia ischemică, hipertensiunea arterială reprezintă contraindicații. Asocierea cu antibiotice macrolidice (eritromicină, troleandomicină) trebuie evitată, deoarece crește riscul accidentelor ischemice. Ergotamina este contraindicată în timpul sarcinii și

nașterii pentru că are acțiune ocitocică marcată, cu caracter predominant spastic. Bolile hepatice și renale constituie alte contraindicații.

Dihidroergotamina *(dihydroergotamine, dihydergot)* are de asemenea proprietăți antimigrenoase, fiind utilă mai ales profilactic. Se folosește sub formă de metansulfonat sau *mesilat.* Pentru profilaxie se administrează oral, cîte 1—2 mg de 3 ori/zi. Poate fi eficace și ca tratament curativ: pentru înlăturarea crizelor se injectează subcutanat sau intramuscular 1—2 mg, fără a depăși 3 mg/zi și 5 mg/săptămînă. Reacțiile adverse, care apar mai ales în cazul administrării parenterale, constau în grețuri, vărsături, dureri precordiale. Injectarea trebuie evitată la coronarieni, hipertensivi și în timpul sarcinii.

TABELUL XLVI

PRINCIPALELE ACȚIUNI EXPERIMENTALE ALE ALCALOIZILOR DIN SECARA CORNUTĂ ȘI DERIVAȚILOR ACESTORA*

Ergotamină: acțiune hipertensivă (100), acțiune emetică (100), acțiune ocitocică (50), inhibarea sintezei AMPc stimulată prin noradrenalină în creier (40).

Dihidroergotamină: blocare alfa-adrenergică (35), inhibarea sintezei AMPc (24), acțiune hipertensivă (12).

Dihidroergotoxină: blocare alfa-adrenergică (100), inhibarea sintezei AMPc (100), acțiune emetică (54).

Bromocriptină: inhibarea fertilității (100), acțiune dopaminergică centrală (60), acțiune emetică (41), blocare alfa-adrenergică (23), inhibarea sintezei AMPc (19).

Metilergometrină: acțiune ocitocică (100), acțiune dopaminergică centrală (31), acțiune antiserotoninică (25), acțiune emetică (21).

Metisergidă: acțiune antiserotoninică (100).

Lisergidă: acțiune hipertensivă (100), acțiune dopaminergică centrală (100), acțiune ocitocică (67), acțiune antiserotoninică (25).

* Acțiune blocantă alfa-adrenergică asupra veziculelor seminale izolate de cobai, acțiune antiserotoninică asupra uterului izolat de șobolan, acțiune hipertensivă la pisica spinală (i.v.), acțiune ocitocică la iepure *in situ* (i.v.), inhibarea fertilității la șobolan (s.c.), acțiune hipertermizantă la iepure (i.v.), acțiune emetică la cîine (i.v.), comportament dopaminergic stereotip la șobolani (i.p.), inhibarea sintezei de AMPc stimulată de noradrenalină în creierul de șobolan *in vitro;* s-a notat convențional cu 100 potența celui mai activ compus.

Metisergida *(methysergide, deseril, desernil, sansert)* este un compus de sinteză din grupa amidelor acidului lisergic, înrudit cu alcaloizii din secara cornută. Are *proprietăți antiserotoninice* marcate. Administrată timp îndelungat este eficace pentru *profilaxia crizelor de migrenă.* Efectul protector se instalează după 1—2 zile, se menține tot timpul tratamentului și 1—2 zile după oprirea acestuia. Mecanismul de acțiune nu este precizat. Se presupune că dozele mici, folosite terapeutic, acționează mai curînd agonist decît antagonist al serotoninei, menținînd tonusul vascular în teritoriul carotidian.

Metisergida se absoarbe bine după administrarea orală. Este metabolizată în mare măsură; principalul metabolit este metilergometrina, substanță puternic ocitocică. Se elimină în principal prin urină. Timpul de înjumătățire este de 10 ore.

Metisergida este indicată ca tratament de fond în migrenă și alte tipuri de cefalee vasculară, fiind de ales în formele severe, rebele la alte tratamente. Se administrează oral, începînd cu doze mici — 1 mg la masa de seară — care se cresc progresiv pînă la 2 mg de 2—3 ori/zi (la mese),

apoi se scad pînă la doza de întreţinere. Tratamentul se face în cure de 4—6 luni, separate, în mod obligator, prin pauze de 1—2 luni.

Reacţiile adverse sînt relativ frecvente şi uneori severe. S-au semnalat tulburări digestive (pirozis, diaree, colici, greaţă şi vomă), tulburări ischemice periferice şi miocardice, astenie, insomnie sau somnolenţă, rareori tulburări psihotice. Tratamentul îndelungat poate fi cauză de *reacţii de fibroză* (liposcleroză) retroperitoneală, pleuropulmonară, cardiacă. Acest accident este rar, dar poate avea consecinţe grave: obstrucţie ureterală, valvulopatii. Metisergida este contraindicată în bolile arteriale periferice, cardiopatia ischemică, hipertensiunea arterială, în timpul sarcinii, la bolnavii cu insuficienţă hepatică şi renală.

Propranololul este deseori eficace pentru profilaxia crizelor de migrenă. Beneficiul s-ar datora împiedicării vasodilataţiei beta-adrenergice şi acţiunii antiagregante plachetare. Se administrează oral, începînd cu 20 mg de 4 ori/zi; dacă nu se obţin rezultate după 3 săptămîni de tratament, doza se poate creşte treptat pînă la cel mult 240 mg/zi. Este contraindicat în astmul bronşic şi în bolile pulmonare cronice obstructive, în insuficienţa cardiacă, în prezenţa tulburărilor de conducere în miocard.

Ciproheptadina *(cyproheptadine, periactin)* este o substanţă antiserotoninică, antihistaminică şi anticolinergică. Poate fi eficace, mai ales profilactic, în migrenă şi alte cefalee vasculare; rezultatele cele mai bune se obţin la copii. Se administrează oral 4—12 mg/zi (în 3 prize). Poate provoca somnolenţă, mărirea apetitului şi creştere în greutate. Este contraindicată în caz de glaucom cu unghi îngust.

Clonidina *(clonidine, catapressan)*, un antihipertensiv prin acţiune centrală şi în acelaşi timp un stimulant alfa-adrenergic periferic, poate fi utilă profilactic în migrenă. Rezultate bune au fost obţinute mai ales în migrena de cauze dietetice. Se administrează oral, începînd cu 0,025 mg de 2 ori/zi şi crescînd, după nevoie, pînă la 0,1 mg de 2 ori/zi (dozele sînt mai mici decît cele recomandate în tratamentul hipertensiunii arteriale). Medicaţia nu trebuie întreruptă brusc, deoarece pot apărea crize hipertensive.

Amitriptilina *(amitriptyline, elavil, teperin, triptizol)*, un antidepresiv triciclic, este eficace profilactic mai cu seamă în migrena însoţită de contractură musculară. Se administrează oral, în primele 1—2 săptămîni cîte 25 mg la culcare, crescînd în continuare, după nevoie, pînă la 100—200 mg/zi. Provoacă reacţii adverse de tip atropinic. Este contraindicată în prezenţa glaucomului cu unghi îngust şi trebuie folosită cu prudenţă la bolnavii cu adenom de prostată.

11.2.3. VASOPRESINA

Vasopresina *(vasopressine)*, sau hormonul antidiuretic, este o nonapeptidă. Preparatul folosit terapeutic sub acest nume conţine *argipresină (argipressine)*, 8-argininvasopresină din hipofiza de bou şi *lipresină (lypressine)*, 8-lizinvasopresină din hipofiza de porc; hormonul omului este argipresina. Vasopresinele naturale au proprietăţi antidiuretice şi vasoconstrictoare. Există o serie de analogi sintetici care posedă ambele acţiuni sau, predominant, una dintre ele. *Felipresina (felypressine, octa-*

pressin), 2-fenilalanin-5-lizin-vasopresina, are practic numai acțiune vasoconstrictoare.

Vasopresina provoacă *vasoconstricție* în toate teritoriile, prin acțiune directă asupra musculaturii netede vasculare. *Fluxul sanguin* este *mult redus* în piele și la *nivelul tubului digestiv. Circulația coronariană* este de asemenea *diminuată*, ceea ce limitează mult utilitatea terapeutică. Efectul este de scurtă durată.

Acțiunea vasoconstrictoare a vasopresinei este utilă în *sîngerările prin varice esofagiene* și *sîngerările gastrointestinale*. Hormonul, introdus intravenos în doze terapeutice, produce o vasoconstricție puternică în teritoriul splanhnic și scade marcat fluxul și presiunea sîngelui în circulația portală; presiunea arterială sistemică crește puțin sau moderat. În sîngerările prin varice esofagiene se introduce, în perfuzie intravenoasă, o soluție conținînd 100 u. vasopresină/250 ml glucoză izotonă, în primele 12 ore 0,3 u./minut, următoarele 24 ore 0,2 u./minut, apoi alte 24 ore 0,1 u./minut (1 ml soluție cuprinde 0,4 u., dozarea se face obișnuit cu un micropicător). La nevoie, vasopresina se poate introduce intraarterial, 0,1—0,4 u./minut, prin cateter, în artera mezenterică superioară (pentru sîngerările din varicele esofagiene) sau în artera gastrică stîngă (pentru sîngerările din mucoasa gastrică).

Vasopresina trebuie utilizată cu multă prudență sau evitată la vasculari, mai ales la bolnavii cu cardiopatie ischemică. Infiltrarea subcutanată a soluției poate provoca ischemie, chiar gangrenă.

CÎTEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

Adrenalină — *fiole* a 1 ml soluție apoasă injectabilă, conținînd epinefrină hcl. 1 mg — cutie cu 100 bucăți.

Cofedol — *drajeuri* conținînd ergotamină tartrică 1 mg și cafeină 100 mg — flacon cu 10 sau 20 bucăți.

Efedrină — *comprimate*, conținînd efedrină hcl. 50 mg — flacon cu 20 bucăți; *fiole* a 1 ml soluție apoasă injectabilă, conținînd efedrină hcl. 10 mg sau 50 mg — cutie cu 10 bucăți.

Norartrinal — *fiole* a 1 ml soluție apoasă injectabilă, conținînd levarterenol bitartrat 2 mg sau 4 mg corespunzător la 1 mg, respectiv 2 mg levarterenol bază — cutie cu 20 bucăți.

Rinofug — *soluție* apoasă pentru uz extern, conținînd nafazolină hcl. 1/1 000 — flacon cu 10 ml.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BERDE B., SCHILD H. O. (sub red.) — Ergot alcaloids and related compounds, Handbuch der experimentellen Pharmakologie, vol. 49, Ed. Springer, Berlin, 1978; BLASCHKO H., MUSCHOLL E. (sub red.) — Catecholamines, Handbuch der experimentellen Pharmakologie, vol. 33, Ed. Springer, Berlin, 1972; DIAMOND S., MEDINA J. L. — Headaches, *Ciba Clinical Symposia*, 1981, *33*, 2; DONA D., RĂUȚ C. — Tratamentul șocului, Ed. medicală, București, 1974; FORSLING M. L. — Antidiuretic hormone, Eden Press, Montreal, 1977; LEDINGHAM I. McA (sub red.) —

Shock, *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1976; NICOLAESCU V., CERCHEZ TH. — Hipotensiunea arterială, Edit. medicală, București, 1972; PAGE I. H., BUMPUS F. M. (sub red.) — Angiotensin, Handbuch der experimentellen Pharmakologie, vol. 37, Ed. Springer, Berlin, 1974; PEACH M. J. — Renin-angiotensin system, *Physiol. Rev.*, 1977, *57*, 313; REGOLI D., PARK W. K., RIOUX F. — Pharmacology of angiotensin, *Pharmacol. Rev.*, 1974, *26*, 69; REID I. A., MORRIS B. J., GANONG W. F. — The renin-angiotensin system, *Ann. Rev. Physiol.*, 1978, *40*, 377; SAPER J. R. — Migraine, *J. Amer. Med. Ass.*, 1978, *2 380* și *2 480;* VINTILĂ P. și colab. — Terapia intensivă în cardiologie, Edit. medicală, București, 1975.

12. MEDICAŢIA ANTIHIPERTENSIVĂ

O serie de medicamente, aparţinînd unor grupe farmacodinamice variate, sînt capabile să scadă presiunea arterială, ca urmare a micşorării debitului cardiac şi/sau a scăderii rezistenţei periferice.

Efectul antihipertensiv se poate datora:

— *diminuării tonusului simpaticului periferic,* consecutiv *afectării funcţiei unor formaţiuni centrale,* implicate în controlul vasomotor (astfel acţionează clonidina, metildopa şi — în parte — rezerpina şi blocantele beta-adrenergice), *paraliziei ganglionilor vegetativi* de pe traseul nervilor simpatici (ganglioplegicele) sau *paraliziei terminaţiilor simpatice periferice* (guanetidina, rezerpina);

— *blocadei alfa-adrenergice* (prin prazosin);

— *blocadei beta-adrenergice* (de exemplu prin propranolol);

— *vasodilataţiei prin acţiune directă* asupra musculaturii netede vasculare (hidralazinele, diazoxidul, minoxidilul, nitroprusiatul de sodiu);

— *creşterii diurezei* cu scăderea volemiei şi deficit de sodiu, avînd consecinţe vasodilatatoare (hidroclorotiazida, spironolactona);

— *interferării sistemului renină-angiotensină* (saralazina, captoprilul).

Tratamentul hipertensiunii arteriale urmăreşte reducerea valorilor presiunii arteriale către cifre cît mai apropiate de cele fiziologice, cu efecte nedorite minime. Medicaţia antihipertensivă modernă este în mod cert eficace. Ea a făcut posibil tratamentul simptomatic al hipertensiunii esenţiale şi al hipertensiunii renoparenchimatoase. Studii controlate ample, efectuate la bolnavi cu forme medii şi severe de hipertensiune esenţială, au arătat că *procentul complicaţiilor grave* (accidente cerebrovasculare, insuficienţă renală, insuficienţă cardiacă şi, în măsură mai mică, infarct de miocard), ca şi *mortalitatea,* prezintă *scăderi importante* şi semnificative statistic la lotul tratat, faţă de lotul care a primit un placebo. Astfel, în formele medii (presiune diastolică 90—114 mm Hg) procentul complicaţiilor grave a fost de 11,8% şi mortalitatea (timp de 3—3,5 ani) a fost de 1,8% sub tratament (cu hidroclorotiazidă + rezerpină sau hidralazină), faţă de 28,9% complicaţii grave, respectiv 4,3% mortalitate, sub placebo; în formele severe, complicaţii grave au afectat 2,7% din bolnavi şi mor-

talitatea a fost nulă (după 2 ani) sub tratament, față de 39% complicații grave, respectiv 5% mortalitate, sub placebo. În hipertensiunea malignă, în trecut cu o mortalitate de 100% după 5 ani de evoluție, medicația disponibilă actualmente permite supraviețuirea a 20—40% din bolnavi.

Nu există reguli unanim acceptate privind *indicațiile medicației antihipertensive*. Se apreciază că tratamentul medicamentos este necesar atunci cînd valorile tensionale depășesc 140/90 mm mercur. În situațiile la limită medicația este recomandabilă pentru bolnavii care prezintă și alți factori cardiovasculari majori de risc.

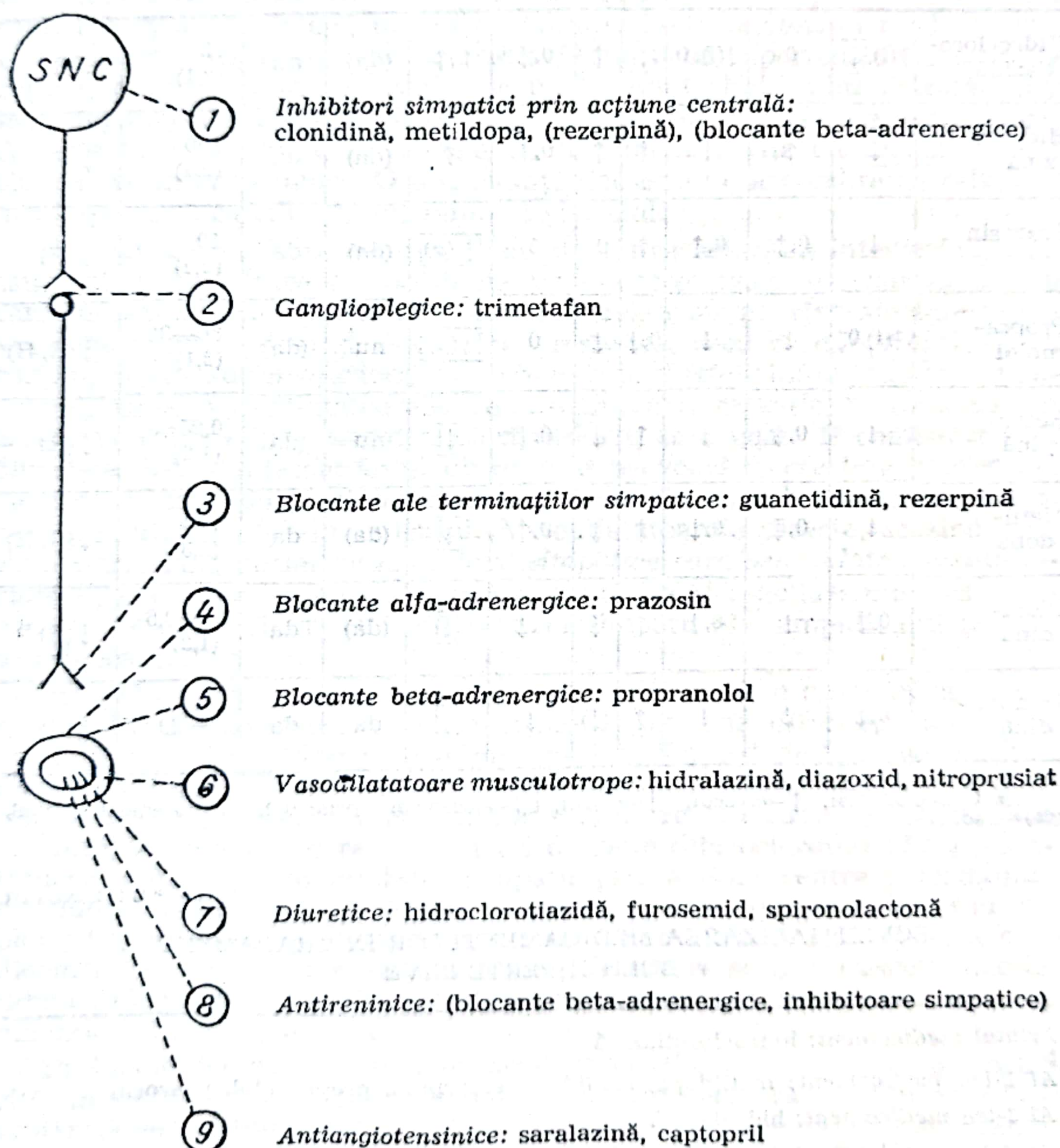


Fig. 38. — Locul de acțiune al principalelor antihipertensive.

TABELUL XLVII

PROPRIETĂȚI IMPORTANTE PENTRU TERAPEUTICĂ ALE PRINCIPALELOR MEDICAMENTE ANTIHIPERTENSIVE*

Medicamentul	Rezistența periferică	Frecvența cardiacă	Debit cardiac	Volum plasmatic	Renină	Flux plasmatic renal, filtrare glomerulară	Activitate simpatică	Hipotensiune ortostatică	Retenție lichidiană	Doză în mg/zi (nr. doze/zi)	Modificarea dozei în insuficiența hepatică (H) și insuficiența renală (R)
Hidroclorotiazidă	↑(i), [↓]	0	↓(i), 0	[↓]	↑	0, ↓	0, ↑	(da)	nu	25 (2,1)	c.i.(R)
Hidralazină	[↓]	↑	↑	↑	↑	0, ↑	↑	(da)	da	100 (2,4)	↓(R)
Prazosin	↓	0, ↑	0, ↑	↑	0	0	[↓ (α)]	(da)	da	10 (2,4)	↓(H)
Propranolol	↑(i), 0↓	↓	↓	0, ↓	↓	0	[↓ (β)]	nu	(da)	80—320 (2,1)	↓(R, H)
Rezerpină	↓	0, ↓	↓	↑	↓	0, ↓	[↓]	nu	(da)	0,25 (1,2)	↓(R)
Metildopa	↓	0, ↓	0, ↓	↑	↓	0, ↑	[↓]	(da)	da	750 (2,3)	↓(R, H)
Clonidină	0, ↓	↓	0, ↓	↑	↓	0, ↓	[↓]	(da)	da	0,2—0,6 (1,2)	↓(R)
Guanetidină	0, ↓	↓	↓	↑	(↓)	↓	[↓]	da	da	20—30	↓(R)

* 0=nemodificat, ↑=crescut, ↓=scăzut, □=mecanism principal, i=tratament inițial, (da)=slab, rar.

TABELUL XLVIII

SECVENȚIALIZAREA MEDICAMENTELOR ÎN TRATAMENTUL BOLII HIPERTENSIVE

Primul medicament: hidroclorotiazidă

Al 2-lea medicament: metildopa, clonidină, rezerpină, propranolol, prazosin

Al 3-lea medicament: hidralazină

Al 4-lea medicament (asociat sau înlocuind un al 2-lea medicament): guanetidină minoxidil, captopril

La *persoanele care depășesc 60 de ani*, la care hipertensiunea este de obicei sistolică, beneficiul terapeutic este comparativ slab și reacțiile adverse mai frecvente — îndeosebi hipotensiunea posturală și modificările tensionale bruște, favorizate de ateroscleroza severă. În general tratamentul este necesar pentru valori ale presiunii sistolice peste 180 mm Hg, care determină o frecvență mare a complicațiilor cardiovasculare. Medicația trebuie folosită cu prudență în cazurile de afectare vasculară cerebrală sau periferică, deoarece reducerea presiunii arteriale poate diminua, în mod critic, perfuzia tisulară.

Probleme dificile sînt legate de *cooperarea bolnavului* în administrarea corectă a tratamentului. De multe ori recomandările medicului sînt numai parțial respectate, uneori se renunță la tratament în mod nejustificat. Complianța redusă se datorește faptului că hipertensiunea este, de regulă, o boală asimptomatică, iar medicația trebuie administrată timp îndelungat, provoacă relativ frecvent reacții adverse și este costisitoare. Aceasta face necesar ca schemele de tratament să fie cît mai simple și cît mai puțin costisitoare. O importanță deosebită o are calitatea relațiilor medic-pacient, ca și sprijinul familial și social.

Substanțele antihipertensive scad presiunea arterială interferînd unul sau mai multe dintre mecanismele care controlează acest parametru cu caracter hemostatic. Consecutiv, mecanismele care nu sînt afectate intervin *compensator*, tinzînd să crească presiunea, ceea ce micșorează și, cu timpul, poate anula eficacitatea terapeutică. Astfel, inhibitoarele simpaticului, ca și vasodilatatoarele directe induc o *retenție hidrosalină*, cu creșterea volumului plasmatic, efect nedorit, care poate fi combătut prin diuretice. Vasodilatatoarele și diureticele provoacă o *creștere a secreției de renină*, care poate fi antagonizată prin blocante beta-adrenergice și prin inhibitoare ale simpaticului. Vasodilatatoarele directe, scăzînd presiunea arterială, declanșează *reflexe simpatice cardiostimulatoare și vasomotorii*, care tind să crească presiunea arterială; reacția simpatică compensatorie poate fi împiedicată prin inhibitoare ale simpaticului și prin beta-blocante.

În mod obișnuit tratamentul antihipertensiv se face *asociind* două sau mai multe medicamente cu mecanisme de acțiune diferite, care acționează sinergic în scăderea presiunii arteriale, împiedicînd în același timp reacțiile compensatorii dezavantajoase. Aceasta permite folosirea de doze relativ mici, cu eficacitate crescută și risc de reacții adverse scăzut. Tratamentul se începe, de regulă, cu un diuretic (hidroclorotiazidă). În continuare se asociază un inhibitor simpatic prin acțiune centrală (clonidină, metildopa, rezerpină), un blocant beta-adrenergic (propranolol) sau un blocant alfa-adrenergic (prazosin). La nevoie se introduce un al 3-lea medicament, de obicei hidralazină. În formele severe se poate asocia guanetidina (înlocuind eventual unul dintre medicamentele introduse anterior), minoxidilul sau captoprilul.

Probleme deosebite se pun în cazul *urgențelor hipertensive*, care solicită un tratament energic, repede eficace. Este necesară introducerea parenterală — obișnuit intravenos, uneori intramuscular — a unor substanțe cu acțiune intensă și rapidă: diazoxid, nitroprusiat, trimetafan, care acționează aproape imediat; clonidină, hidralazină, care acționează după puține minute; metildopa, rezerpină, care acționează după 1,5—4 ore. Se poate

asocia un diuretic cu acţiune puternică — furosemid intravenos — pentru a combate tendinţa reactivă de retenţie hidrosalină. Tratamentul parenteral este o măsură temporară, de urgenţă, care se continuă cu medicaţie orală obişnuită. Anumite situaţii clinice impun măsuri terapeutice speciale. În cazul crizelor hipertensive, la bolnavi cu cardiopatie ischemică, se recomandă antihipertensive care nu cresc, sau care scad consumul de oxigen al miocardului, de exemplu nitroprusiatul de sodiu. În hipertensiunea malignă, cu insuficienţă cardiacă şi edem pulmonar acut, se preferă de asemenea nitroprusiatul, care provoacă vasodilataţie şi scade presarcina, punînd inima în condiţii de lucru mai bune. În hipertensiunea cu anevrism disecant de aortă, medicamentul de primă alegere este trimetafanul, care scade debitul cardiac şi nu forţează leziunea aortei; de asemenea pot fi utile nitroprusiatul, metildopa, rezerpina, beta-blocantele. În crizele hipertensive din feocromocitom sînt de ales blocante alfa-adrenergice de felul fentolaminei şi fenoxibenzaminei, majoritatea celorlalte antihipertensive fiind contraindicate.

Medicaţia antihipertensivă poate fi cauză de *reacţii adverse*. Scăderea marcată a presiunii arteriale poate fi dăunătoare la anumiţi bolnavi cu hipertensiune severă, care în acelaşi timp prezintă insuficienţă renală gravă sau ateroscleroză avansată în domeniul coronarelor sau vaselor cerebrale. În aceste condiţii scăderea presiunii micşorează presiunea de perfuzie la nivelul organelor vitale şi poate fi cauză de *ischemie*, cu tulburări funcţionale sau organice importante. Un efect nedorit relativ frecvent este *hipotensiunea ortostatică* excesivă. Acest fenomen se datoreşte micşorării bruşte a întoarcerii venoase către inimă, cu scăderea debitului cardiac, pe un fond de vasodilataţie, însoţită de deprimarea reacţiilor simpatice vasomotorii. Hipotensiunea ortostatică este frecventă pentru guanetidină (care paralizează terminaţiile simpatice) şi pentru ganglioplegice, dar relativ rară şi mai puţin supărătoare pentru prazosin (inhibitor alfa-adrenergic), clonidină şi metildopa (inhibitori simpatici prin acţiune centrală). Hipotensiunea ortostatică poate fi cauză de ischemie miocardică, ischemie cerebrală, lipotimie, colaps. Fenomenele sînt uneori severe la bătrîni. Diferenţele mari ale valorilor tensionale în clinostatism şi ortostatism fac dificilă dozarea unor antihipertensive (guanetidina şi alte blocante ale terminaţiilor simpatice, cu acţiune intensă).

Rezerpina, metildopa, blocantele beta-adrenergice pot fi cauză de *stări depresive*, cîteodată cu caracter psihotic.

Antihipertensivele care blochează receptorii alfa-adrenergici şi terminaţiile simpatice, în măsură mai mică cele cu acţiune centrală, *inhibă ejacularea*. Această reacţie adversă, îndeosebi supărătoare, este rareori mărturisită de bolnavi şi pusă pe seama medicamentelor primite.

În afara reacţiilor adverse comune tuturor medicamentelor antihipertensive şi a celor proprii fiecărei grupe farmacodinamice, se pot produce reacţii adverse proprii anumitor molecule, care uneori pot fi severe, de exemplu anemia hemolitică la metildopa sau sindromul lupoid la hidralazină.

În folosirea medicaţiei antihipertensive trebuie avute în vedere o serie de *interacţiuni medicamentoase dăunătoare*. Astfel, asocierea *antidepresivelor triciclice*, în vederea combaterii stării depresive produse de anumite antihipertensive, poate diminua considerabil eficacitatea clonidinei, metil-

dopei și guanetidinei. La fel *simpatomimeticele indirecte* — efedrina, diverse vasoconstrictoare decongestive nazale, amfetamina, anorexigenele — diminuează efectul antihipertensiv al guanetidinei. Antagonismul se datorește blocării alfa-adrenergice centrale sau împiedicării pătrunderii antihipertensivelor inhibitoare ale simpaticului în terminațiile adrenergice periferice.

12.1. ANTIHIPERTENSIVELE INHIBITOARE ALE SIMPATICULUI PRIN ACȚIUNE CENTRALĂ

În această grupă sînt cuprinse clonidina și metildopa, care — direct sau indirect — stimulează formațiuni alfa-adrenergice centrale, cu consecințe inhibitoare asupra controlului nervos simpatic al circulației. Efectul hipotensiv este moderat, iar reflexele simpatice — de adaptare ortostatică și la efort — sînt în mare parte păstrate. Rezerpina și blocantele beta-adrenergice își datoresc, în oarecare măsură, efectul antihipertensiv tot unor acțiuni centrale.

Clonidina *(catapres, catapressan, haemiton)* este un derivat imidazolinic, înrudit cu nafazolina (stimulant alfa-adrenergic) și cu tolazolina (blocant alfa-adrenergic).

Administrată oral, în doză terapeutică unică, provoacă după cîteva zeci de minute o *scădere moderată a presiunii arteriale*, care se menține circa 8 ore la persoanele normale și 4—24 ore la hipertensivi. Se produce bradicardie, diminuarea forței contractile a miocardului, micșorarea debitului cardiac. Rezistența periferică nu este scăzută semnificativ. Fluxul sanguin diminuează în teritoriul cerebral, splanhnic, în mușchii striați și piele. Circulația coronariană este diminuată secundar micșorării consumului de oxigen al miocardului. *În rinichi fluxul sanguin se menține,* filtrarea glomerulară este nemodificată sau ușor diminuată. Natriureza scade, *cu tendință de creștere a volumului sanguin. Secreția de renină este inhibată.*

În condițiile tratamentului cronic eficacitatea este maximă după 2—3 săptămîni. Profilul hemodinamic se menține același ca în condițiile acute, chiar după o administrare îndelungată. Hipotensiunea are un *slab caracter postural*; răspunsul vasomotor și cardiostimulator la efort se menține.

Injectarea intravenoasă a clonidinei provoacă o hipertensiune trecătoare, cu creșterea rezistenței periferice, urmată de scăderea presiunii arteriale, cu diminuarea performanțelor inimii (la fel ca în cazul administrării orale).

În condiții clinice, clonidina este un antihipertensiv cu eficacitate moderată; poate scădea presiunea arterială la bolnavi care nu răspund la alte tratamente.

Mecanismul de acțiune nu este bine cunoscut. Substanța se comportă ca un *agonist parțial alfa-adrenergic*. Scăderea presiunii arteriale se datorește probabil, în principal, unei *acțiuni centrale:* sînt activați receptori de tip alfa-adrenergic la nivelul hipotalamusului anterior, bulbului și mai ales nucleului tractului solitar, ceea ce determină micșorarea tonusului simpaticului periferic și favorizează reflexele vagale cardioinhibitoare. Este posibil să intervină și *activarea receptorilor* $alfa_2$*-adrenergici* de la

nivelul *terminațiilor simpatice din periferie*, cu inhibarea consecutivă a eliberării noradrenalinei. Concentrațiile mari, realizate prin injectarea intravenoasă, acționează receptorii alfa$_1$-adrenergici postsinaptici din periferie, ceea ce explică hipertensiunea arterială tranzitorie, care apare înaintea scăderii tensionale, cînd este folosită această cale de administrare.

Clonidina se absoarbe relativ bine cînd se administrează oral, avînd o disponibilitate de circa 75%. Concentrația maximă în plasmă se realizează după 3 ore. Nivelul eficace este de 2—10 ng/ml, dar nu există o bună corelare între concentrația plasmatică și efectul antihipertensiv (concentrațiile mari sînt uneori mai puțin eficace, probabil datorită apariției efectelor simpatomimetice vasoconstrictoare periferice). Difuzează larg în țesuturi și trece prin bariera hematoencefalică. Timpul de înjumătățire este de 8,5—15 ore. Se elimină renal în proporție de 60% sub formă neschimbată, restul se metabolizează în ficat și se elimină prin bilă și urină. Excreția ajunge la 50% din doza administrată, după 24 de ore și este completă după 5 zile.

Clonidina se administrează oral, doza obișnuită fiind de 0,10—0,30 mg de 2 ori/zi; tratamentul se începe cu 0,10 mg seara la culcare, doza crescîndu-se progresiv și trecînd la 2 prize/zi. În prezența insuficienței renale sînt suficiente doze mici.

Clonidina este indicată în formele medii și severe de hipertensiune arterială. Se asociază obligator cu un diuretic (care acționează sinergic și combate tendința de reținere a sării și apei). Este de asemenea avantajoasă asocierea cu hidralazina (care acționează vasodilatator direct).

Clonidina este în general *bine suportată*. Provoacă relativ frecvent uscăciunea gurii (inhibă secreția salivară prin acțiune centrală), sedare, somnolență, constipație, care de obicei se atenuează cu timpul. Hipotensiunea ortostatică, diminuarea libidoului și inhibarea ejaculării sînt relativ rare. S-au semnalat tulburări ischemice de tip sindrom Raynaud, la începutul tratamentului.

Oprirea bruscă a medicației poate fi urmată de creșterea rapidă a presiunii arteriale la valorile dinaintea tratamentului. Cînd dozele folosite au fost mari, *întreruperea tratamentului poate declanșa o criză hipertensivă*, însoțită de cefalee, agitație, tremor, tulburări gastrointestinale. În acest caz se recomandă reluarea administrării clonidinei și, la nevoie, introducerea unei perfuzii cu fentolamină (blocant alfa-adrenergic). Posibilitatea unor asemenea accidente impune scăderea treptată a dozelor în vederea eventualei opriri a tratamentului, instruirea riguroasă a bolnavilor în acest sens și asigurarea cooperării acestora.

Clonidina este contraindicată la persoanele cu psihoză depresivă severă în antecedente (poate reactiva boala).

Blocantele alfa-adrenergice, ca și antidepresivele triciclice, antagonizează efectul antihipertensiv al clonidinei. Asocierea cu digitalicele trebuie făcută cu prudență, datorită posibilității provocării unei bradicardii marcate. În timpul tratamentului cu clonidină se recomandă evitarea băuturilor alcoolice (efect deprimant sinergic) și prudență în dozarea barbituricelor.

Metildopa *(methyldopa, aldomet)* este un aminoacid derivat de dopa (precursor al catecolaminelor fiziologice).

Dozele terapeutice provoacă o *scădere a presiunii arteriale*, slabă la persoanele normotensive și *moderată* la hipertensivi. Frecvența bătăilor inimii este diminuată, debitul cardiac este ceva mai mic, rezistența periferică totală scade, *fluxul sanguin renal nu este modificat*. Hipotensiunea nu are obișnuit caracter ortostatic și nu este accentuată de efort; majori-

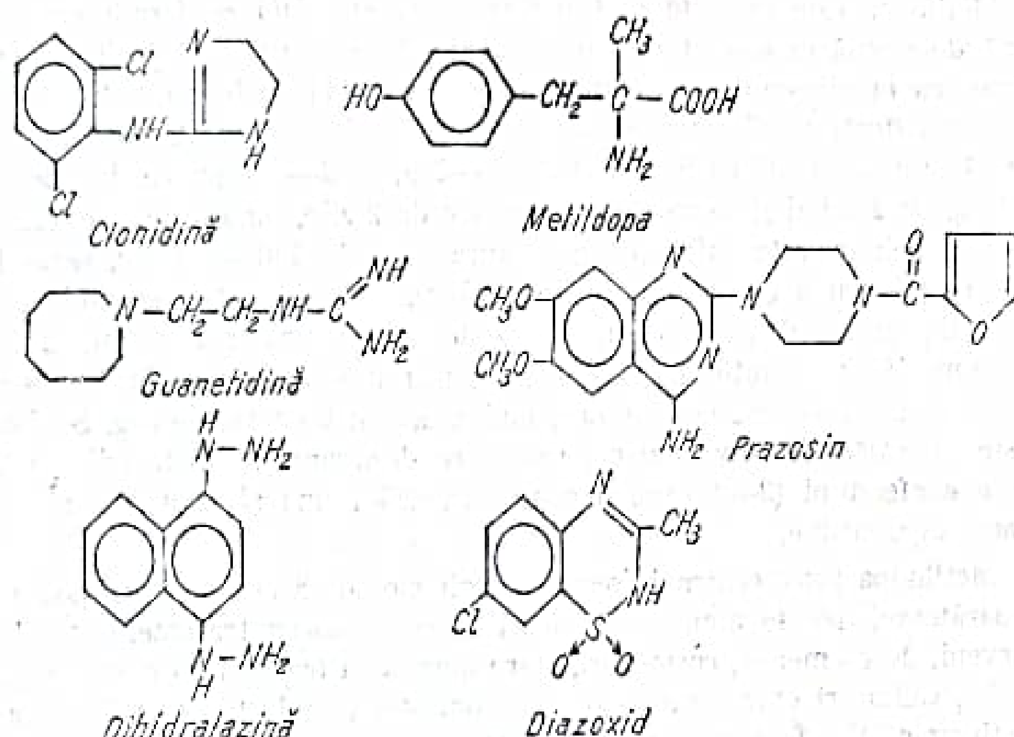


Fig. 39. — Structura chimică a unor medicamente antihipertensive (în afara betablocantelor adrenergice).

tatea reflexelor vasomotorii simpatice se mențin. Efectul unei doze unice, administrate oral, începe la 1—2 ore, este maxim după 4—6 ore și se menține circa 24 de ore. În condițiile administrării repetate efectul este maxim după 2—3 zile de tratament și se menține 2 zile după oprirea acestuia. În cazul injectării intravenoase efectul se instalează în 2—4 ore, este maxim la 3—5 ore și se menține 6—12 ore. Metildopa produce o *inhibiție slabă a secreției de renină*, care contribuie probabil la efectul antihipertensiv. Există o *tendință de creștere compensatorie a volemiei.*

Acțiunea hipotensivă se exercită probabil printr-un metabolit al metildopei, alfa-metilnoradrenalina. Aminoacidul pătrunde în creier și este captat în anumite terminații noradrenergice, unde substituie dopa în lanțul reacțiilor biochimice care duc la sinteza transmițătorului sinaptic. În locul noradrenalinei se formează analogul alfa-metilat, care funcționează ca un *fals mediator chimic*, cu acțiune stimulantă marcată asupra structurilor receptoare alfa-adrenergice de la nivelul nucleului tractului solitar și, posibil, al altor formațiuni centrale care controlează inhibitor tonusul simpaticului periferic și favorizează reflexele cardioinhibitoare.

Metildopa se absoarbe variabil din tubul digestiv și este în parte metabolizată la primul pasaj hepatic; disponibilitatea medie în condițiile admi-

nistrării orale este de 25%. Concentrația plasmatică maximă se realizează după 3—6 ore, iar nivelul eficace este de 2,5—2,6 mcg/ml. Timpul de înjumătățire plasmatic este de 1,5—1,8 ore, *clearance*-ul fiind de 3,1 ml/kg și minut. Se elimină prin rinichi: 25% sub formă neschimbată, restul mai ales ca sulfoconjugat; în insuficiența renală există o tendință slabă de acumulare (*clearance*-ul plasmatic este scăzut).

Metildopa este *indicată în hipertensiunea arterială moderată sau severă*, de regulă în asociație cu un diuretic. Este avantajoasă în *hipertensiunea cu insuficiență renală*, unde se poate asocia cu furosemidul și hidralazina (toate medicamente care mențin circulația renală). Se administrează oral, doza utilă fiind de 500 mg—2 g, în 2—3 prize (se începe cu 250 mg de 2 ori/zi și se crește la intervale de 2 zile, pînă la doza eficace). La unii bolnavi este suficientă o singură doză de 250—500 mg, seara la culcare (pentru a evita neplăcerile sedării). *Metildopatul*, clorhidrat al esterului etilic al metildopei, se poate administra parenteral, 250—1 000 mg/100 ml soluție glucoză izotonă, introdus intravenos în decurs de o oră; se poate repeta la 6—8 ore, fără a depăși un total de 3 g. Se folosește în *urgențele hipertensive*, unde are dezavantajul instalării relativ lente a efectului (2—4 ore), dar nu forțează inima și provoacă rareori reacții hipotensive.

Metildopa provoacă mai frecvent decît clonidina *sedare*, care poate fi supărătoare, dar se atenuează uneori la continuarea tratamentului. Pot surveni, de asemenea, coșmaruri, stare depresivă (rareori cu caracter psihotic), tulburări extrapiramidale, ginecomastie și galactoree cu hiperprolactinemie. Alte fenomene nedorite sînt uscăciunea gurii, congestie nazală, constipație. Impotența sexuală este mai rară decît în cazul clonidinei (apare probabil la mai puțin de 5% dintre bărbați). Hipotensiunea ortostatică este rară. Toate aceste reacții adverse au fost atribuite interferării unor mecanisme noradrenergice sau dopaminergice centrale.

Tratamentul prelungit cu doze mari (peste 1 g/zi, timp de 6 luni sau mai mult) provoacă, la circa 15% dintre bolnavi, pozitivarea testului Coombs direct, fără semnificație clinică, dar care face dificilă interpretarea testelor de compatibilitate transfuzională. O mică proporție dintre cei cu testul Coombs direct pozitiv (sub 5%) dezvoltă *anemie hemolitică*, care impune oprirea medicației. Alte reacții adverse rare sînt febra și *tulburările hepatice* — pozitivarea unor teste funcționale, ocazional icter — de obicei reversibile, dar care pot evolua spre necroză parenchimatoasă. Incidența *rebound*-ului hipertensiv la oprirea bruscă a tratamentului este mult mai mică decît pentru clonidină.

Metildopa este contraindicată la bolnavii cu stare depresivă, la cei cu ateroscleroză cerebrală avansată, la hepatici (hepatită acută, ciroză) și în prezența alergiei specifice la medicament. În timpul tratamentului este necesară supravegherea hemogramei și a probelor hepatice.

Trebuie avută în vedere posibilitatea interferării unor teste biologice: teste de compatibilitate transfuzională, acid uric în urină (metoda fosfotungsten), creatininemie (metoda picrat alcalin), SGOT (metoda colorimetrică), catecolamine în urină.

12.2. GANGLIOPLEGICELE

Ganglioplegicele sînt substanțe care împiedică transmisia impulsului nervos prin ganglionii vegetativi de pe tractul fibrelor simpatice și parasimpatice eferente. Ele acționează blocînd, prin competiție cu acetilcolina (mediatorul chimic), receptorii colinergici nicotinici de la nivelul neuronilor ganglionari.

Paralizia ganglionilor simpatici are drept consecință *anularea controlului simpatic vasomotor (tonic și reflex) și cardiostimulator*. Se produce o vasodilatație marcată, cu diminuarea întoarcerii venoase, scăderea debitului cardiac și micșorarea rezistenței vasculare sistemice totale. *Presiunea arterială scade marcat*, mai ales *în ortostatism. Fluxul sanguin cerebral, splanhnic și renal este diminuat.*

Frecvența mare a reacțiilor adverse, rezultate din paralizia neselectivă a ganglionilor vegetativi și din caracterul brutal al efectului hipotensiv, cu scăderea aportului sanguin în anumite teritorii critice (mai ales cînd acestea sînt afectate de ateroscleroză), ca și unele particularități farmacocinetice nefavorabile, limitează mult utilitatea terapeutică a ganglioplegicelor.

Trimetafanul *(trimetaphan etamsilate, arfonad)* este un derivat de tiofanium, cu proprietăți ganglioplegice intense. În plus are acțiune vasodilatatoare musculotropă slabă. Introdus intravenos provoacă hipotensiune; valorile presiunii arteriale revin către cifrele anterioare la 10—15 minute după oprirea administrării.

Este indicat pentru realizarea *hipotensiunii controlate* în timpul unor intervenții chirurgicale, pentru controlul de termen scurt al presiunii arteriale în *urgențele hipertensive* (este de ales în hipertensiunea cu anevrism disecant de aortă) și pentru tratamentul *edemului pulmonar acut*, la bolnavii cu hipertensiune pulmonară și sistemică. Se introduce în perfuzie intravenoasă (soluție 1‰ în glucoză izotonă), 0,3—6 mg/minut, sub monitorizare strictă a circulației și cu asigurarea unei oxigenări adecvate.

Trimetafanul este contraindicat în toate situațiile în care hipotensiunea poate fi dăunătoare: anemie, hipovolemie, șoc, insuficiență respiratorie. Trebuie folosit cu multă prudență în prezența aterosclerozei, a insuficienței renale, a bolilor cardiace și hepatice, a bolilor degenerative ale sistemului nervos central, a bolii Addison, a diabetului, sub tratament steroidic, la bătrîni, copii și persoanele debilitate, la alergici (are proprietăți histaminoeliberatoare). Este necesară grijă atunci cînd se asociază cu alte antihipertensive sau cînd se administrează în cursul anesteziei, mai ales al rahianesteziei.

12.3. BLOCANTELE TERMINAȚIILOR SIMPATICE

Antihipertensivele care aparțin acestei grupe acționează inhibitor asupra terminațiilor simpatice din periferie, interferînd disponibilitatea mediatorului chimic pentru transmisia impulsului nervos. Consecutiv sînt diminuate sau suprimate influențele simpatice vasomotorii, tonice și reflexe, presiunea arterială scăzînd.

Guanetidina *(guanethidine, ismeline)* este un compus guanidinic polar, cu acțiune hipotensivă.

Administrată pe cale orală provoacă *hipotensiune arterială marcată*. Efectul se dezvoltă după 2—4 zile de tratament şi se menţine 6—14 zile după oprirea acestuia. Se produce bradicardie, debitul cardiac scade, rezistenţa periferică este nemodificată sau uşor scăzută, fluxul sanguin poate fi ceva mai mic în teritoriul renal, hepatic, splanhnic şi cerebral.

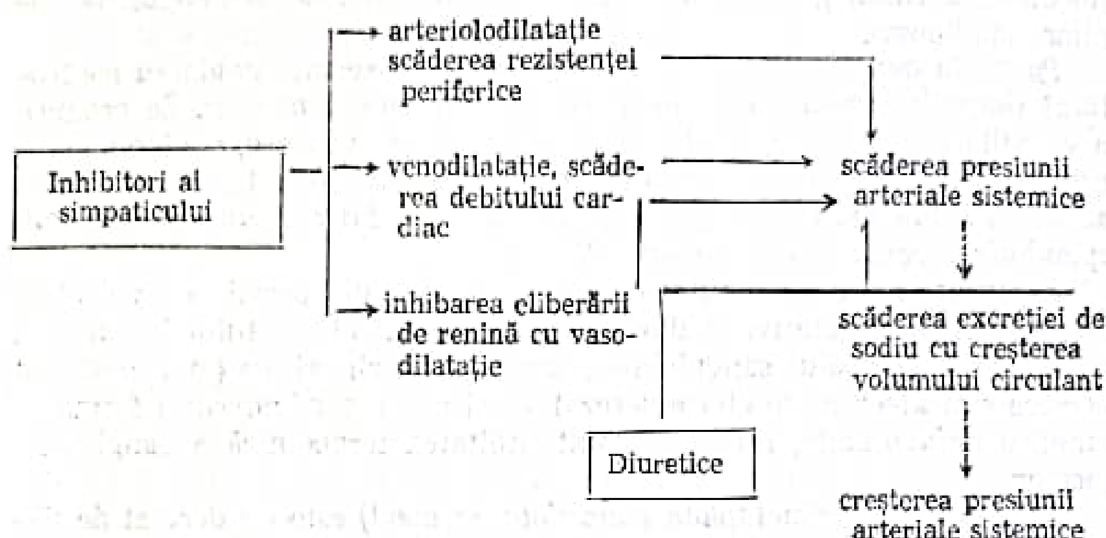


Fig. 40. — Mecanisme prin care medicamentele inhibitoare ale simpaticului provoacă scăderea presiunii arteriale; retenţia hidrosalină compensatoare şi corectarea ei prin diuretice.

Reflexele circulatorii sînt deprimate, hipotensiunea fiind mai intensă *în ortostatism*, la efort şi în alte situaţii care solicită adaptarea prin mecanisme simpatice.

Efectul hipotensiv se datoreşte *blocării terminaţiilor simpatice* de la nivelul vaselor şi inimii. Guanetidina pătrunde în terminaţiile simpatice din periferie, folosind mecanismul transportor, care — fiziologic — asigură recaptarea noradrenalinei, mediatorul chimic. La început se produce deplasarea şi eliberarea noradrenalinei din terminaţiile presinaptice; această acţiune se traduce printr-un puseu hipertensiv tranzitoriu, în condiţiile injectării intravenoase. În continuare, guanetidina acumulată *stabilizează membrana presinaptică*, curentul de acţiune corespunzător influxului nervos nemaiputînd provoca depolarizarea responsabilă de eliberarea mediatorului chimic. Mecanismul transmisiei sinaptice este împiedicat prin bloc presinaptic.

Absorbţia guanetidinei din tubul digestiv este *incompletă* şi prezintă o *variabilitate individuală mare* — disponibilitatea pentru calea orală este cuprinsă între 3 şi 30%. Nu se leagă de proteinele plasmatice. Este eliminată repede pe cale renală, în majoritate sub formă neschimbată. O mică cantitate rămîne sechestrată în terminaţiile simpatice şi în ţesuturi, fiind responsabilă de efectul relativ prelungit şi de *tendinţa la acumulare*.

Guanetidina este rezervată tratamentului cazurilor de *hipertensiune severă sau rezistentă*, unde se asociază diureticelor, hidralazinei sau/şi altor medicamente antihipertensive. *Folosinţa* este *limitată de reacţiile adverse* şi de *dificultatea de dozare*. Necesitatea de medicament, care trebuie să ţină seama de valorile tensionale atît în clinostatism cît şi în ortostatism, este greu de stabilit. Dozele care provoacă scăderi tensionale

minime la bolnavul culcat pot fi cauză de accidente ortostatice. Valorile presiunii arteriale prezintă uneori variații diurne mari — hipotensiune evidentă dimineața, revenire către cifrele ridicate seara. Există, de asemenea, variații mari ale dozelor eficace de la un bolnav la altul. În general se recomandă începerea tratamentului cu doze mici — 10 mg —, care se cresc cu cîte 10 mg în fiecare săptămînă (ținînd seama de dezvoltarea relativ lentă a efectului și de tendința la acumulare). La bolnavii spitalizați se pot folosi, de la început, doze mai mari — 30 mg/zi — crescînd cu 10—20 mg la fiecare 2—3 zile. Doza utilă obișnuită este de 20—30 mg/zi (într-o singură priză), dar uneori sînt necesare zilnic 100 mg sau mai mult (în 2 prize).

Scăderea marcată a presiunii arteriale, provocată de guanetidină, poate fi cauză de *accidente*, mai ales *în ortostatism*. Sînt vulnerabile, îndeosebi țesuturile unde vasele cuprinse de ateroscleroză nu se pot dilata, ceea ce determină o scădere excesivă a aprovizionării cu sînge și poate provoca *fenomene ischemice*. Așa se explică lipotimia la ortostatism, accidentele cerebrovasculare care survin uneori la bolnavii cu ateroscleroză cerebrală avansată, agravarea cardiopatiei ischemice, chiar declanșarea infarctului acut, la bolnavii cu ateroscleroză coronariană, sau scăderea periculoasă a diurezei la bolnavii cu scleroză renală. Scăderi mari ale presiunii arteriale se pot produce la efort, la schimbări bruște de temperatură sau cînd se consumă băuturi alcoolice.

Foarte supărătoare sînt *inhibarea ejaculării*, diminuarea libidoului, impotența sexuală, care afectează o parte dintre bărbații sub tratament cu guanetidină. Alte reacții adverse sînt: retenție hidrosalină, congestie nazală, mai rar diaree, bradicardie, declanșarea insuficienței cardiace, bronhospasm, stare depresivă.

Guanetidina trebuie evitată sau folosită cu multă *prudență*, la bolnavii cu *ateroscleroză cerebrală avansată, boală coronariană, insuficiență renală*, în caz de *deficit de pompă cardiacă*, la astmatici.

Efectul antihipertensiv al guanetidinei este *antagonizat de antidepresivele triciclice, clorpromazină* și *simpatomimeticele indirecte* (inclusiv preparate anorexigene sau decongestive ale mucoaselor). Acestea împiedică pătrunderea guanetidinei în terminațiile simpatice. Guanetidina, realizînd o denervare chimică de durată, provoacă o *creștere a sensibilității la catecolamine* și alte simpatomimetice care acționează direct asupra receptorilor adrenergici. Acest fenomen explică crizele hipertensive, care pot apărea atunci cînd se administrează simpatomimetice directe, sau cînd guanetidina este folosită în *feocromocitom* (reprezintă o *contraindicație*). Utilizarea simpatomimeticelor pentru redresarea presiunii arteriale scăzute prin supradozarea guanetidinei impune prudență și doze mici.

Betanidina *(bethanidine)* și **debrisochina** *(debrisoquine)* au proprietăți asemănătoare guanetidinei, dar efectul ceva mai rapid și mai de scurtă durată ușurează dozarea.

Rezerpina *(reserpine, hiposerpil, raunervil, serpasil)* este un alcaloid conținut în plante din genul *Rauwolfia*.

Dozele terapeutice, administrate oral, au *efect hipotensiv modest*, interesînd atît valorile sistolice cît și pe cele diastolice. Se produce o ușoară scădere a rezistenței periferice, bradicardie, diminuarea debitului cardiac. Controlul reflex al circulației este parțial inhibat. Efectul se instalează

lent — este maxim după circa 2 săptămîni de tratament — și se menține 1—6 săptămîni după oprirea tratamentului. În cazul injectării intramusculare efectul este mai puternic, se instalează în 1,5—3 ore, este maxim la 3—4 ore și se menține 6—24 ore. Rezerpina *diminuează secreția de renină.* Ca și alte antihipertensive *favorizează retenția hidrosalină.*

Acțiunea se exercită asupra *terminațiilor catecolaminergice.* Alcaloidul *împiedică recaptarea noradrenalinei* (și a precursorilor metabolici) *în granulele de depozit,* ceea ce diminuează disponibilul de mediator chimic. *Efectul hipotensiv* se datorește probabil predominant *interferării funcției sinapselor noradrenergice din periferie.* Latența și durata efectului sînt în funcție de timpul în care se reduc, respectiv se refac, depozitele de noradrenalină. Intensitatea slabă a efectului, ca și păstrarea în parte a reflexelor simpatice compensatorii, se explică prin faptul că dozele mici, folosite terapeutic, nu realizează decît depleția parțială a mediatorului (funcția sinaptică este evident influențată cînd depozitul scade sub 30%). Rezerpina pătrunde și în sistemul nervos central. Este posibil ca diminuarea disponibilului de noradrenalină la nivelul *hipotalamusului posterior* să contribuie la scăderea presiunii arteriale. *Diminuarea depozitelor sinaptice de dopamină și serotonină* în sistemul nervos central explică alte efecte ale rezerpinei — *sedare, depresie, tulburări extrapiramidale,* hiperprolactinemie etc.

Rezerpina se absoarbe bine din tubul digestiv. Concentrații plasmatice maxime, de 1,5—3 ng/ml, se obțin după 2 ore de la administrarea unei doze unice de 0,25 mg. Timpul de înjumătățire plasmatic (faza beta) este de circa 11 zile. Trece cu ușurință prin bariera hematoencefalică și prin placentă. Se elimină în mare parte prin scaun, în majoritate sub formă neschimbată și, în măsură mai mică, prin urină.

Rezerpina este folosită, în asociație cu un diuretic, în tratamentul *hipertensiunii arteriale ușoare sau moderate.* Se poate asocia și cu alte antihipertensive. Dozele obișnuite sînt de 0,25—0,50 mg oral odată/zi. În *injecții intramusculare* 0,5—5 mg la fiecare 4—6 ore, după nevoie, poate fi utilă în unele urgențe hipotensive.

Provoacă *frecvent reacții adverse,* dar acestea sînt obișnuit *minore* pentru dozele mici, folosite actualmente în tratamentul hipertensiv. Este obișnuit efectul *sedativ,* însoțit uneori de tulburări ale somnului. Rareori se dezvoltă *stări depresive,* care pot fi severe și durabile pentru dozele mari și la bătrîni. Tulburările extrapiramidale sînt de asemenea rare. *Congestia nazală* este frecventă și poate fi supărătoare; s-au semnalat fenomene de obstrucție respiratorie gravă la nou-născut, cînd mama a fost sub tratament rezerpinic. Alte fenomene nedorite, relativ frecvente, sînt diareea, colicele, pirozisul; ulcerul poate fi activat. S-a semnalat o incidență mai mare a cancerului de sîn la femeile care au fost tratate timp îndelungat cu rezerpină, dar fenomenul nu a fost confirmat cu certitudine.

Rezerpina este *contraindicată la bolnavii cu stare depresivă,* ulcer gastroduodenal, colită ulceroasă, insuficiență cardiacă, insuficiență renală gravă, epilepsie, ca și în timpul sarcinii și alăptării. Se recomandă întreruperea tratamentului cu 2 săptămîni înaintea intervențiilor chirurgicale și a convulsoterapiei. Asocierea cu digitalicele, chinidina și alte antiaritmice trebuie evitată.

12.4. BLOCANTELE ALFA-ADRENERGICE

Blocantele alfa-adrenergice obişnuite — *fenoxibenzamina, fentolamina* — sînt indicate pentru combaterea crizelor hipertensive provocate prin supradozarea accidentală a medicamentelor simpatomimetice sau *în feocromocitom*. Ele nu se folosesc în hipertensiunea esenţială, din cauza tahicardiei reflexe şi a celorlalte efecte nedorite secundare inhibării vasoconstricţiei simpatice. Datorită anumitor particularităţi farmacodinamice, prazosinul este un blocant alfa-adrenergic util în tratamentul hipertensiunii esenţiale.

Prazosinul *(prazosine, minipress)* este un derivat de chinazolină. Dozele terapeutice provoacă o scădere moderată a presiunii arteriale, cu *reducerea rezistenţei arteriale şi a tonusului venos*. Frecvenţa şi debitul cardiac suferă modificări minime — de obicei o creştere modestă. *Viteza filtrării glomerulare şi fluxul sanguin renal nu sînt practic influenţate*. Hipotensiunea este mai marcată în ortostatism (datorită venodilataţiei). Reflexele simpatice sînt parţial inhibate. Nu se produce o creştere reactivă a secre-

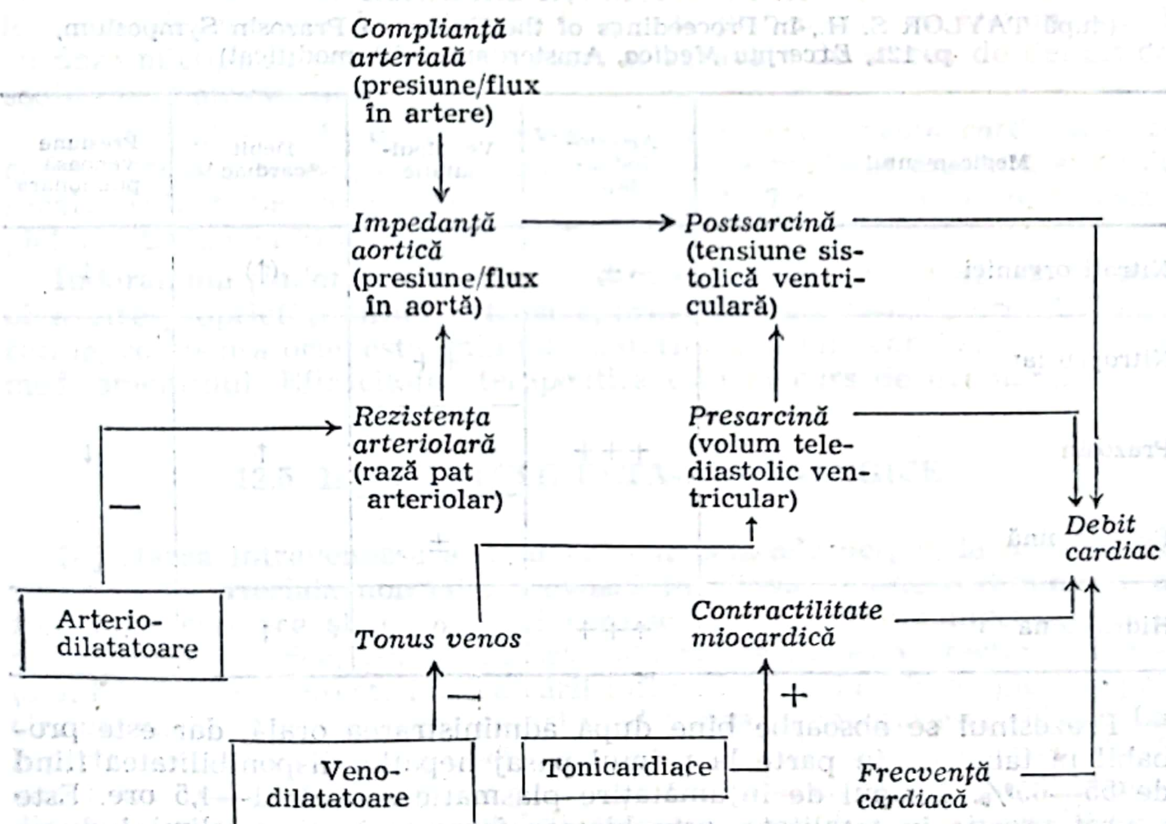


Fig. 41. — Determinanţii debitului cardiac şi influenţarea lor prin tonicardiace şi vasodilatatoare în insuficienţa cardiacă.

ţiei de renină. După cîteva zile de tratament se evidenţiază o tendinţă de reţinere a sării şi apei. Efectul antihipertensiv începe după 2—3 ore de la administrarea unei doze orale şi se menţine 6—10 ore.

Scăderea presiunii arteriale se datoreşte *blocării receptorilor alfa-adrenergici postsinaptici* de la nivelul musculaturii netede vasculare sau

interferării unui mecanism intermediar între acești receptori și efectul vasoconstrictor. Prazosinul *nu afectează receptorii alfa$_2$-adrenergici, de pe membrana presinaptică.* În acest fel noradrenalina, eliberată din terminațiile simpatice, îi poate acționa, ceea ce are drept consecință inhibarea eliberării ulterioare a mediatorului. Aceasta explică *lipsa relativă a tahicardiei* și a hipersecreției de renină (efecte beta-adrenergice). Venodilatația, care împiedică creșterea întoarcerii venoase la inimă, contribuie de asemenea la absența unei tahicardii semnificative.

Administrat *la bolnavi cu insuficiență cardiacă*, prazosinul poate contribui la corectarea deficitului de pompă și a tulburărilor hemodinamice consecutive. Efectul favorabil se datorește arteriolodilatației și venulodilatației, care determină atît *creșterea debitului cardiac* (prin scăderea impedanței și a tensiunii sistolice ventriculare), cît și *descongestionarea plămînilor* (prin micșorarea presiunii de umplere a ventriculului).

TABELUL XLIX

CÎTEVA CARACTERISTICI FARMACODINAMICE ALE VASODILATATOARELOR ÎN INSUFICIENȚA CARDIACĂ

(după TAYLOR S. H., în Proceedings of the European Prazosin Symposium, p. 121, *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1979, modificat)

Medicamentul	Arteriolodilatație	Venulodilatație	Debit cardiac	Presiune venoasă pulmonară
Nitrați organici	±	+++	(↑)	↓
Nitroprusiat		++		
Prazosin	+++	+	↑	↓
Fentolamină		±		
Hidralazină	+++	0	↑	0

Prazosinul se absoarbe bine după administrarea orală, dar este probabil metabolizat în parte la primul pasaj hepatic, disponibilitatea fiind de 55—65%. Timpul de înjumătățire plasmatic este de 1—4,5 ore. Este epurat practic în totalitate, prin biotransformare în ficat, eliminîndu-se în majoritate (90%) prin bilă și scaun și numai în mică măsură prin urină.

Prazosinul este indicat în *hipertensiunea arterială* esențială sau renoparenchimatoasă. Poate fi util ca *medicație de început*, la cei care nu suportă diureticele (gutoși, diabetici) sau blocantele beta-adrenergice (bolnavi cu insuficiență cardiacă sau astm bronșic). De regulă însă *se asociază* cu un diuretic (pentru a combate retenția hidrosalină și tendința de expansiune volemică). Asociația cu alte antihipertensive — mai ales cu beta-blocante — poate fi de asemenea favorabilă.

Dozarea prazosinului trebuie făcută cu prudență, mai ales la începutul tratamentului. Se administrează, ca primă doză, 0,5 mg (bolnavul stînd, în continuare, culcat); în prima săptămînă se recomandă 0,5 mg dimineața și seara, în a 2-a săptămînă 1 mg de 2 ori/zi și în a 3-a săptămînă 1,5 mg de 3 ori/zi, crescînd în continuare treptat, în funcție de rezultat. Doza utilă obișnuită este de 5—10 mg/zi, dar în cazurile severe se poate merge pînă la 30 mg/zi. Atunci cînd medicamentul se asociază cu alte antihipertensive, dozele utile sînt corespunzător mai mici.

Prazosinul este în general bine suportat. S-au semnalat rareori cefalee, somnolență, greață, uscăciunea gurii, retenție lichidiană, depresie, incontinență urinară, poliartralgii, erupții cutanate; tulburările sexuale sînt foarte rare. Ocazional se produce hipotensiune ortostatică. *Starea clinică a anginoșilor este uneori agravată;* prazosinul poate fi folosit la bolnavii cu cardiopatie ischemică numai în asociație cu propranololul.

Efectul nedorit principal, cunoscut sub denumirea de *„fenomen al primei doze"*, constă într-un sindrom caracterizat prin amețeli, palpitații, leșin trecător, rareori sincopă, care survine în prima jumătate de oră după administrarea dozei inițiale. Tulburările se datoresc hipotensiunii posturale și sînt dependente de doză (pot fi evitate prin începerea tratamentului cu doze mici), sînt favorizate de efort și agravate de starea de deficit de sodiu (dietă strictă, diuretice).

O altă indicație în curs de investigare este *insuficiența cardiacă congestivă cronică severă*, cu presiune de umplere moderat crescută și debit cardiac scăzut. Se administrează în doze de 2—7 mg de 4 ori/zi, în completarea tratamentului tonicardiac și diuretic.

Indoramina *(indoramine)* este un compus înrudit structural cu iohimbina. Are proprietăți antihipertensive, prin blocare alfa-adrenergică. Tahicardia compensatorie este minimă, datorită acțiunii cardioinhibitoare a medicamentului. Eficacitatea terapeutică este în curs de evaluare.

12.5. BLOCANTELE BETA-ADRENERGICE

Injectarea intravenoasă a unui blocant beta-adrenergic, la o persoană cu presiune arterială normală, provoacă în cîteva minute o diminuare a frecvenței cardiace și a debitului cardiac și o creștere compensatorie a rezistenței periferice; presiunea arterială medie nu este practic influențată. Efectul se datorește împiedicării influențelor beta-adrenergice asupra circulației, fiind mai evident atunci cînd tonusul simpatic este ridicat. La hipertensivi, administrarea unei doze unice pe cale orală provoacă, după cîteva ore, o *scădere modestă a presiunii arteriale*, cu același profil hemodinamic. În condițiile administrării repetate, efectul antihipertensiv este maxim după circa o săptămînă de tratament. Debitul cardiac rămîne scăzut sau se normalizează, iar rezistența periferică totală, inițial crescută, scade către valoarea normală. Reacțiile circulatorii posturale — la efort, la căldură — sînt atenuate în mică măsură. Circulația coronariană, renală și cerebrală sînt puțin influențate. Nivelul reninei în sînge este redus.

Mecanismul prin care blocantele beta-adrenergice micșorează presiunea arterială la hipertensivi nu este bine cunoscut. Dintre factorii care pot contribui la efectul antihipertensiv sînt: *scăderea debitului cardiac* (dato-

rită inhibării influențelor beta-adrenergice, cardiostimulatoare), *creșterea sensibilității baroreceptorilor* (secundar reducerii durabile a stimulării acestora), *micșorarea secreției de renină* (datorită blocării receptorilor beta-adrenergici la nivelul zonei juxtaglomerulare), *blocarea unor formațiuni beta-adrenergice centrale,* cu diminuarea consecutivă a tonusului

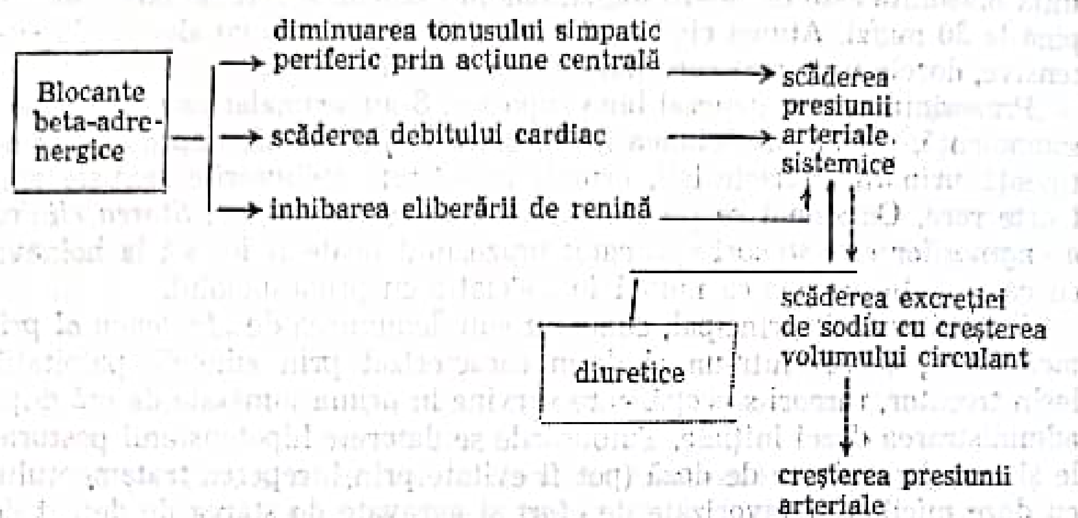


Fig. 42. — Mecanismele (probabile) prin care blocantele beta-adrenergice scad presiunea arterială; reacția compensatoare de creștere a presiunii arteriale și combaterea ei prin diuretice.

simpatic periferic, *inhibarea eliberării de noradrenalină* din terminațiile simpatice.

În afara efectului antihipertensiv, beta-blocantele au proprietăți *antianginoase* și *antiaritmice,* datorite protejării inimii de influențele beta-adrenergice stimulatoare.

Blocantele beta-adrenergice se absorb bine din intestin. Biodisponibilitatea în condițiile administrării orale variază la diferiții compuși. Propranololul și alprenololul, de exemplu, sînt în mare parte metabolizați la prima trecere prin ficat (după absorbție), 36% respectiv 10% din doza ingerată fiind disponibilă pentru acțiune; indololul este disponibil în proporție de peste 90%. Inactivarea la primul pasaj explică diferența între dozele active oral și parenteral și este principala cauză a variațiilor individuale mari în concentrația plasmatică pentru unele beta-blocante. Timpul de înjumătățire variază între 2 și 5 ore pentru propranolol și alprenolol și 20—24 ore pentru nadolol. În general durata efectului este mai lungă decît o justifică timpul de înjumătățire. Compușii liposolubili — alprenolol, propranolol — se metabolizează în majoritate în ficat, cei puțin liposolubili — sotalol și mai ales nadolol — se elimină în majoritate sub formă neschimbată, prin urină. Unii metaboliți își păstrează activitatea biologică, dar acesta nu are obișnuit implicații importante.

Beta-blocantele sînt *medicamente majore în tratamentul hipertensiunii arteriale.* Răspunsuri îndeosebi bune se obțin în *hipertensiunea labilă* sau în stadiul I (caracterizată obișnuit prin debit cardiac mare, renină și catecolamine crescute în sînge), la *hipertensivi tineri* (cu debit cardiac crescut și nivel ridicat al reninei plasmatice) și în condiții de *circulație hiperkinetică.* Beta-blocantele sînt de asemenea avantajoase în *hiperten-*

siunea însoțită de cardiopatie ischemică sau de aritmii. Se pot folosi ca *primă medicație* în stadiul I al hipertensiunii. De regulă, se utilizează *în asociație cu alte antihipertensive*. Asociația blocant beta-adrenergic-diuretic acționează sinergic, efectul de scădere al presiunii arteriale dezvoltîndu-se mai repede și fiind mai puternic. Asociația cu vasodilatatoare (hidralazină, dihidralazină) acționează sinergic; în plus efectele secundare vasodilatației, care implică stimularea nedorită a mecanismelor reglatoare simpatice, sînt atenuate. Au fost de asemenea descrise rezultate bune cu asociația prazosin, metildopa și guanetidină. În schimb s-a semnalat un antagonism (cu mecanism neprecizat) între blocantele beta-adrenergice și clonidină, asociație care trebuie evitată.

Blocantele beta-adrenergice pot fi utile în cadrul tratamentului medicamentos al *feocromocitomului*, înainte și în timpul intervenției chirurgicale, ca și în cazurile inoperabile. Se folosesc în *asociație cu alfa-blocante*, de obicei propranolol împreună cu fentolamină (intravenos) în urgențe, sau împreună cu fenoxibenzamină (oral), în condiții cronice.

Alte indicații principale sînt *angina pectorală* și unele *aritmii* (mai ales cele de patogenie simpato-catecolaminergică). De asemenea, beta-blocantele sînt recomandate, cu rezultate bune, în *cardiomiopatia hipertrofică* (unde cresc complianța scăzută a ventriculilor), în *hipertiroidism* (ca medicație simptomatică în crizele tireotoxice, preoperator, adjuvant al tratamentului cu radioiod — atenuează tahicardia, combat aritmiile, tremorul, neliniștea), în *sindroamele anxioase* (acționează mai ales prin calmarea tulburărilor funcționale cardiocirculatorii), în *migrenă* (ca medicație de fond).

Majoritatea *reacțiilor adverse* ale medicației beta-blocante sînt derivate din *diminuarea controlului simpatic beta-adrenergic* la nivelul unor organe, cu predominanța secundară a influențelor alfa-adrenergice sau parasimpatice. Astfel poate fi favorizată dezvoltarea *insuficienței cardiace*, mai ales în situațiile în care există un deficit de pompă și controlul simpatic stimulator are o importanță critică. De asemenea se pot produce *bradicardie severă* și *tulburări ale conducerii atrioventriculare*, mergînd pînă la bloc (ca urmare a influenței vagale excesive). Uneori survin fenomene ischemice periferice, datorită predominanței alfa-adrenergice cu consecințe vasoconstrictoare: simptomele endangiopatiilor se agravează, poate fi declanșat un sindrom Raynaud. Rezistența căilor aeriene crește (datorită predominanței vagale cu consecințe bronhoconstrictoare) ceea ce duce la *agravarea astmului*. Mai rar apar simptome de hipermotilitate intestinală, diaree, colici (consecutive tot predominanței vagale). La bolnavii diabetici sub tratament insulinic sau cu antidiabetice orale survine o *tendință crescută la hipoglicemie*, care se explică prin inhibarea eliberării glucozei din glicogen (fenomen dependent de catecolamine); de asemenea, acești bolnavi sesizează mai puțin simptomele vegetative, simpato-catecolaminergice, care semnalează hipoglicemia (anxietatea, tahicardia, sudorația etc.).

Efectele nedorite ale blocadei beta-adrenergice excesive pot fi combătute prin împiedicarea influențelor colinergice și în oarecare măsură prin stimulare beta-adrenergică medicamentoasă. Astfel, în caz de bradicardie excesivă, sau în insuficiența cardiacă, se recomandă injectarea intravenoasă a 0,5—1 mg atropină și, în continuare, administrarea de izopre-

nalină sau orciprenalină, eventual glucagon în perfuzie intravenoasă (dacă inima nu răspunde la stimularea beta-adrenergică sau dacă prezența unei aritmii nu permite folosirea de doze suficiente de izoprenalină). La bolnavii astmatici se recomandă doze mari de izoprenalină sau orciprenalină; dacă dispneea nu se liniștește se injectează intravenos lent aminofilină.

Alte efecte nedorite constau în tulburări nervos-centrale: insomnie, coșmaruri, rareori depresie, foarte rar halucinații. Au fost semnalate cîteva cazuri de agranulocitoză, purpură trombocitopenică sau netrombocitopenică. Ocazional pot apărea erupții cutanate, de obicei de tip eritematos. În cazul practololului s-a descris un sindrom lupoid de natură imunologică, caracterizat prin artralgii, poliserozite, febră, uneori afectare renală, cu factori antinucleari și celule lupice prezente; de asemenea a fost semnalat așa-numitul „sindrom oculo-muco-cutanat", constînd în erupție cutanată psoriaziformă, conjunctivită, xerozis, ulcere corneene, otită medie catarală, peritonită sclerozantă, pleurezie și pericardită, leziuni pulmonare, uscăciunea gurii, secreții nazale vîscoase. Aceste complicații rare, dar severe, au determinat scoaterea din uz a practololului.

Întreruperea bruscă a tratamentului beta-blocant (impusă de reacții adverse sau în alte situații), la bolnavii cu cardiopatie ischemică, *poate agrava angina, poate declanșa aritmii severe*, poate provoca chiar *infarctul de miocard*. De aceea, în măsura posibilului, dozele trebuie reduse treptat, pînă la oprirea medicației.

Beta-blocantele adrenergice sînt *contraindicate* la bolnavii *astmatici* și trebuie folosite cu prudență în caz de bronhopneumopatii obstructive. Alte contraindicații sînt *insuficiența cardiacă necontrolată, blocul atrioventricular de grad mare* (fără stimulator electronic), *bradicardia marcată* (sub 55/minut) și *afecțiunile vasculospastice*. Este necesară prudență la bolnavii cu insuficiență cardiacă compensată și în blocul atrioventricular de gradul I. La bolnavii cu feocromocitom este obligatorie asocierea cu blocante alfa-adrenergice (altfel este favorizată vasoconstricția). Asocierea cu verapamilul trebuie evitată, iar asocierea cu alți antagoniști ai calciului și cu toate deprimantele inimii impune multă grijă. *Diabeticii sub tratament cu insulină* sau alte *antidiabetice orale* trebuie *supravegheați* în mod deosebit, datorită riscului crescut de reacții hipoglicemice. Este recomandabil ca medicația beta-blocantă să fie întreruptă cu 48 de ore înaintea anesteziei generale.

În afara blocării receptorilor beta-adrenergici, unele beta-blocante au *activitate stimulantă adrenergică* și/sau *activitate de tip chinidinic*.

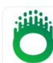
Acțiunea simpatomimetică se datorește comportării ca agonist parțial. Ea este evidentă numai în condițiile unui control simpatoadrenergic redus. Există opinia, neconfirmată riguros, că blocantele beta-adrenergice, care au și acțiune simpatomimetică, sînt mai avantajoase în prezența deficitului de pompă cardiacă, cînd stimularea simpatică este indispensabilă, evitînd deprimarea excesivă a contractilității miocardice și bradicardia marcată. De asemenea, riscul bronhoconstricției, ca și riscul fenomenelor ischemice periferice, ar fi mai mic. În schimb asemenea substanțe ar fi mai puțin avantajoase la hipertiroidieni.

Acțiunea chinidinică este de regulă slabă. Ea se datorește stabilizării membranei celulelor miocardice. Este posibil să contribuie la eficacitatea

TABELUL L

CARACTERISTICILE FARMACODINAMICE ALE UNOR BLOCANTE BETA-ADRENERGICE; NUMERELE ROMANE DIN PARANTEZĂ ARATĂ CELE 4 CATEGORII DE BETA-BLOCANTE (ÎN FUNCȚIE DE PREZENȚA SAU ABSENȚA ACȚIUNILOR STIMULANTĂ ADRENERGICĂ ȘI CHINIDINICĂ)

Medicamentul	Blocare beta-adrenergică — potență relativă (propranolol=1)	Stimularea adrenergică	Acțiune chinidinică	Receptori adrenergici interesați
Acebutolol (III) (neptal, sectral, prent)	0,3	+	0	beta$_1$ (inimă)
Alprenolol (I) (aptin)	0,3	++	+	beta
Atenolol (IV) (tenormin)	1	0	0	beta$_1$ (inimă)
Labetolol (IV) (trandate)	0,3	0	0	beta și alfa (3/1)
Metoprolol (II) (beloc, lopresor)	1	0	±	beta$_1$ (inimă)
Nadolol (II) (corgard, solgol)	1	0	±	beta
Oxprenolol (III) (trasicor)	0,75	++	0	beta, slab alfa
Pindolol (I) (visken)	6	+++	+	beta
Propranolol (II) (avlocardil, dociton, inderal)	1	0	++	beta
Sotalol (IV) (sotacor, sotalex)	0,3	0	0	beta
Timolol (IV) (betime, temserin, timacor)	7	0	0	beta
Toliprolol (I) (doberol, sinorytmal)	0,6	+	+	beta
Tolamolol (IV)	0,8	0	0	beta$_1$ (inimă)



unor beta-blocante în aritmiile digitalice și în aritmiile toxice (prin clorură de calciu, clorură de bariu sau aconitină).

Deși *semnificația clinică* a acțiunilor simpatomimetică și chinidinică este *minoră*, acestea au servit la clasificarea diferitelor medicamente blocante beta-adrenergice în următoarele 4 grupe:

— *grupa I* cuprinde *beta-blocante* care au, în același timp, *acțiune simpatomimetică* și *acțiune chinidinică* (alprenolol, pindolol, toliprolol);

— *grupa II* cuprinde *beta-blocante* care au *acțiune chinidinică*, dar nu au acțiune simpatomimetică (metoprolol, nadolol, propranolol);

— *grupa III* cuprinde *beta-blocante* care au *acțiune simpatomimetică*, dar nu au acțiune chinidinică (acebutolul, oxprenolol);

— *grupa IV* cuprinde *beta-blocante pure*, lipsite de acțiuni simpatomimetică și chinidinică (atenolol, labetalol, sotalol, timolol, tolamolol).

Majoritatea blocantelor beta-adrenergice interesează neselectiv cele 2 categorii de receptori beta-adrenergici: beta$_1$ de la nivelul inimii și beta$_2$ de la nivelul vaselor și bronhiilor. Cîteva blochează cu oarecare selectivitate receptorii beta$_1$, dozele terapeutice avînd predominant efecte asupra inimii. Aceste *blocante beta$_1$-selective*, cum sînt acebutololul, atenololul și metoprololul, pot fi folosite cu riscuri mai mici în prezența astmului bronșic sau a bolilor vasculospastice; de asemenea sînt de preferat în feocromocitom.

Propranololul *(propranolol, avlocardyl, dociton, inderal)* este un *beta-blocant neselectiv*, care are și *acțiune chinidinică* slabă.

Se absoarbe bine după administrarea orală, dar *biodisponibilitatea* este *mică* — circa 36% — din cauza *inactivării* în proporție mare *la prima trecere prin ficat*. Timpul de înjumătățire plasmatic este de 3—5 ore, dar efectul este mai durabil. Concentrația plasmatică activă este de 20—100

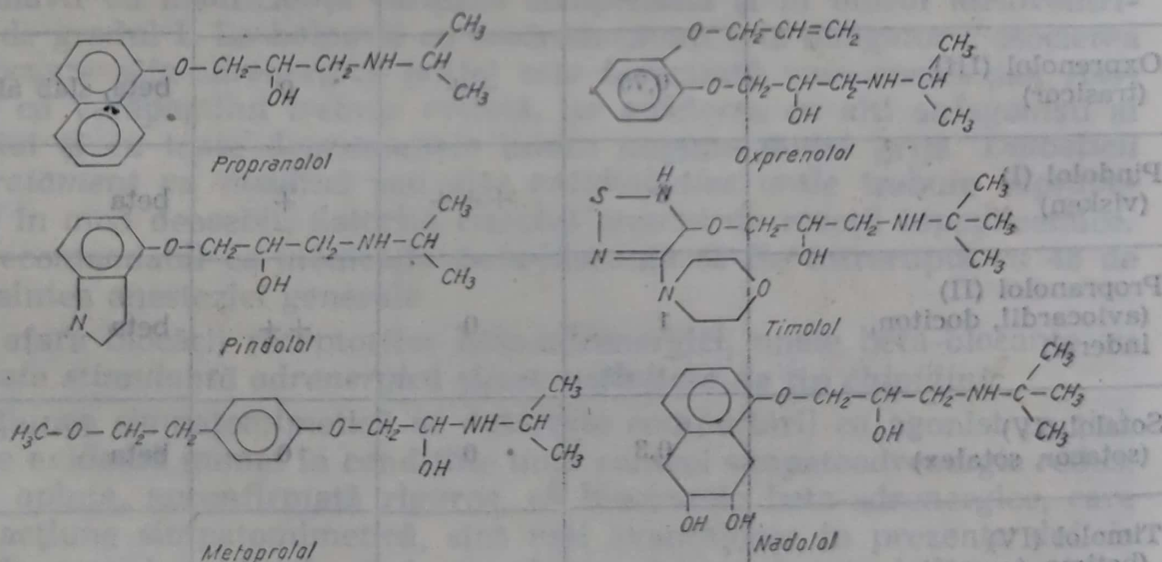


Fig. 43. — Structura chimică a unor blocante beta-adrenergice.

ng/ml. În cazul *administrării orale* există *variații individuale mari ale concentrațiilor plasmatice*, legate de gradul diferit al metabolizării în ficat, mai ales la primul pasaj. După administrarea repetată metabolizarea hepatică scade, consecutiv micșorării fluxului sanguin în ficat sub influența beta-blocadei.

Propranololul este larg folosit în tratamentul hipertensiunii arteriale. Se administrează oral, începînd cu 80 mg/zi şi crescînd treptat pînă la obţinerea efectului dorit (uneori sînt necesare 320—400 mg/zi). Obişnuit este suficientă o doză/zi, dar în cazurile severe, cînd se folosesc doze mari, acestea se administrează în 2 sau 3 prize.

TABELUL LI

CARACTERISTICILE FARMACOCINETICE ALE UNOR BLOCANTE BETA-ADRENERGICE

Medicamentul	Absorbţie (% din doză)	Disponibilitate (% din doză)	Concentraţie plasmatică (mcg/ml)	Legare proteine plasmatice (%)	Volum distribuţie (l/kg)	Timp înjumătăţire (ore)	Eliminare urinară totală (% din doză)	Eliminare urinară sub formă neschimbată (% din doză)	Metaboliţi activi
Acebutolol	[illegible]	~50	0,2—2		3	3—4	35		da
Alprenolol	>90	~10	0,05—0,1	85	3,3	2—3	>90	<1	da
Atenolol		≥40	0,2—0,5		0,7	6—9	~40	~40	
Labetolol	>90	40		50		2—5	~60	5	
Nadolol	30			30		20—24	>90	>90	
Metoprolol	>95	~50	0,05—0,1	12	5,6	3—4	>95	~3	nu
Oxprenolol	70—75	24—60	0,08—0,1		1,2	1—2	70—95	~5	da
Pindolol	>90	>90	0,05—0,15		2	3—4	>90	~40	nu
Propranolol	>90	36	0,02—0,1	93	3,9	3—5	>90	<1	da
Sotalol		≥60	0,5—4	<5		5—13		~60	
Timolol	>90		0,075—0,1			4—5	~65	~20	
Toliprolol		~30							

Oxprenololul *(oxprenolol, trasicor)* este un *blocant beta-adrenergic neselectiv,* care are *acţiune stimulantă adrenergică*. Disponibilitatea după administrarea orală este de 24—60%. Timpul de înjumătăţire este de 1—2 ore. Doza obişnuită în tratamentul hipertensiunii este de 80 mg de 2 ori/zi (la nevoie se poate creşte pînă la 480 mg/zi). Există şi preparate retard, care se administrează într-o singură priză zilnică.

Pindololul *(pindolol, visken)* este un *beta-blocant neselectiv,* care are și *acțiuni simpatomimetică și chinidinică* slabe. Disponibilitatea după administrarea orală este de 90%, iar timpul de înjumătățire de 3—4 ore. Doza utilă obișnuită este de 15 mg/zi, în 1—3 prize (se poate crește, la nevoie, la 30 mg/zi).

Timololul *(timolol, timacor)* este un *beta-blocant neselectiv,* care practic nu are efecte simpatomimetice și chinidinice. Timpul de înjumătățire este de 4—5 ore. Se administrează oral, începînd cu 10 mg/zi și crescînd pînă la cel mult 60 mg (dozele mici în 1—2 prize, dozele mari în 3 prize/zi).

Metoprololul *(metoprolol, lopresor)* este un *beta-blocant cardioselectiv;* are acțiune chinidinică slabă și nu are practic acțiune simpatomimetică. Biodisponibilitatea dozelor orale este de circa 50%, iar timpul de înjumătățire 3—4 ore. Se administrează oral, inițial 50 mg de 2 ori/zi, crescînd pînă la cel mult 450 mg/zi.

Nadololul *(nadolol, corgard, solgol)* este un *beta-blocant neselectiv,* cu acțiune chinidinică slabă, lipsit de proprietăți simpatomimetice. Este caracterizat printr-un *timp de înjumătățire lung,* de 20—24 ore; se elimină renal, în majoritate sub formă neschimbată. Doza utilă obișnuită este de 80—320 mg odată/zi (se începe cu 40 mg și se crește progresiv, după nevoie). În insuficiența renală intervalul între doze se mărește la 30—60 ore (în funcție de *clearance*-ul creatininei).

Labetalolul *(labetalol, trandate)* este un *blocant beta-adrenergic* fără acțiuni simpatomimetică și chinidinică. Se caracterizează prin faptul că, în același timp, *blochează și receptorii alfa-adrenergici;* raportul între potența beta- și alfa-blocadei este de 3/1. Are o biodisponibilitate de 40% (din doza administrată oral) și un timp de înjumătățire de 2—5 ore. Se administrează oral, 200 mg dimineața și seara.

12.6. VASODILATATOARE DIRECTE

Presiunea arterială poate fi micșorată prin medicamente care acționează direct asupra musculaturii netede a vaselor, relaxînd-o. Aceste substanțe pot fi utile și în cazuri selecționate de insuficiență cardiacă, ușurînd munca inimii prin scăderea rezistenței periferice și prin micșorarea presiunii venoase.

Hidralazinele reprezintă o grupă de vasodilatatoare directe cu structură hidrazinoftalazinică care cuprinde, în principal, 2 medicamente cu proprietăți similare: *hidralazina (hydralazine, apresoline)* și *dihidralazina (dihydralazine, hipopresol, nepresol).*

Hidralazinele provoacă scăderea presiunii arteriale, mai ales a celei diastolice. Efectul apare la 1—2 ore de la administrarea orală și durează 6—8 ore; în cazul injectării intravenoase sau intramusculare efectul începe după 10—20 minute, este maxim la 20—60 minute și se menține 3—8 ore. Hipotensiunea corespunde *scăderii rezistenței vasculare periferice* și se datorește predominant *vasodilatației arteriolare.* Venele sînt puțin influențate, de aceea caracterul postural al hipotensiunii este slab.

Scăderea presiunii arteriale declanșează o *reacție simpatică,* cu *tahicardie,* creșterea contractilității miocardice, *mărirea debitului cardiac, hipersecreție de renină.* De asemenea se produce o *creștere compensa-*

torie a volumului circulant. Aceste efecte secundare determină scăderea eficacității hidralazinelor și sînt cauză de reacții adverse.

Fluxul sanguin în teritoriile splanhnic, renal, coronarian și cerebral este crescut (dacă scăderea tensională nu este prea marcată). *Mărirea circulației renale* este obișnuit *avantajoasă în insuficiența renală;* la bol-

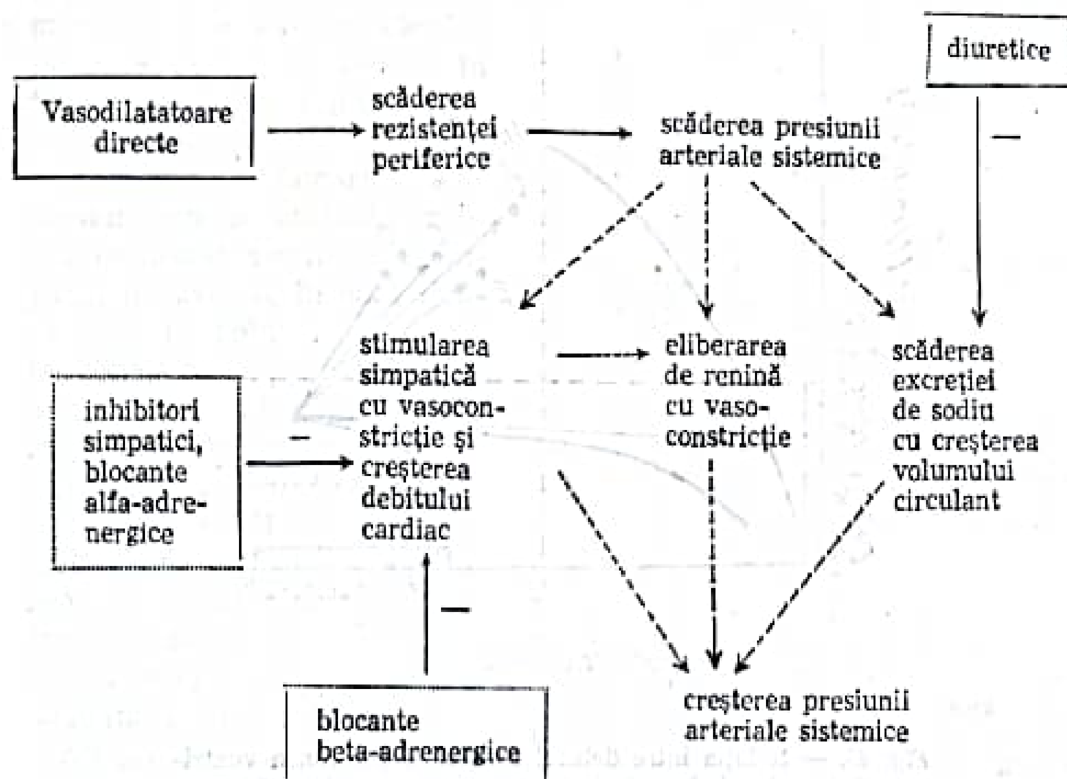


Fig. 44. — Mecanismul prin care medicamentele vasodilatatoare directe provoacă scăderea presiunii arteriale; reacțiile compensatorii și combaterea lor prin diuretice, blocante beta-adrenergice, blocante alfa-adrenergice și inhibitori simpatici.

navii cu forme severe de glomerulonefrită sau alte boli renale difuze, care provoacă hipertensiune arterială, funcția renală nu poate fi însă îmbunătățită. Mărirea circulației coronariene determină o aprovizionare mai bună cu oxigen a miocardului, dar acest efect favorabil este depășit de *sporirea consumului de oxigen,* consecutivă stimulării reflexe a activității inimii; de aceea hidralazinele pot fi *dăunătoare la bolnavii cu angină pectorală.* Creșterea fluxului sanguin la nivelul creierului poate agrava edemul cerebral în caz de encefalopatie hipertensivă.

Vasodilatația arteriolară sistemică are *consecințe favorabile* în unele cazuri de *insuficiență cardiacă.* Se produce scăderea impedanței la ejecție, este micșorată tensiunea excesivă a peretelui ventricular (postsarcina), golirea ventriculului se face mai ușor, debitul cardiac crește.

Hidralazinele au o *disponibilitate relativ mică* (30—50%) după administrarea orală, datorită *metabolizării la primul pasaj hepatic.* Concentrația plasmatică eficace este în jurul a 1 mcg/ml. Timpul de înjumătățire este de circa 3 ore. Epurarea se face predominant prin N-acetilare la nivelul ficatului. Activitatea enzimei acetilante prezintă variații individuale: există persoane care acetilează rapid și persoane care acetilează lent

hidralazinele. La *acetilatorii lenți* disponibilitatea după administrarea orală este mai mare și concentrațiile plasmatice mai ridicate.

Hidralazinele se folosesc în *formele moderate și severe de hipertensiune arterială*. Se asociază de regulă cu un *diuretic* și cu un medicament care să împiedice stimularea simpatică reflexă — *propranolol* sau alt blocant beta-adrenergic, rezerpină, metildopa, clonidină. Se administrează

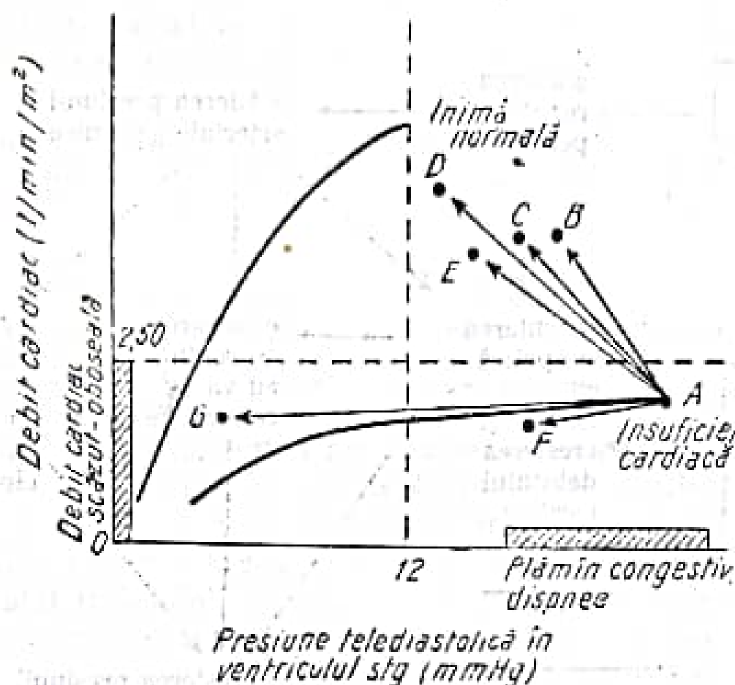


Fig. 45. — Relația între debitul cardiac și presiunea ventriculară stîngă telediastolică (curba Frank-Starling), în condițiile inimii normale (curba de sus) și ale insuficienței cardiace (curba de jos). Influențarea comportării inimii insuficiente prin diferite mijloace medicamentoase:

punctul A — punct de referință în condițiile insuficienței cardiace; B — sub tratament digitalic sau cu hidralazină; C — fentolamină; D — nitroprusiat + dopamină; E — nitroprusiat în doză mică, sau în nitroprusiat în doză mare + dextran, sau prazosin, sau hidralazină + nitrați; F — diuretice, nitrați organici; G — nitroprusiat în doză mare. Linia întreruptă orizontală indică limita inferioară a debitului cardiac normal; linia întreruptă verticală indică limita superioară a presiunii ventriculare telediastolice normale [după Mason D. T. și colab., în „Recent advances in hypertension and congestive heart failure" — Prazosin (sub red. *Per Lund-Johansen, Mason D. T.*), Excerpta Medica, Amsterdam, 1979, p. 59—77, fig. 4 (modificată).

oral, începînd cu 10 mg de 2 ori/zi și crescînd progresiv pînă la cel mult 200 mg/zi (în 2 prize, la mese).

Pot fi utile (dar nu ca medicație de primă alegere) în unele urgențe hipertensive, unde se injectează intramuscular sau intravenos cîte 10—50 mg, repetat la 4—6 ore (după nevoie).

Hidralazinele sînt utile și în cazuri selecționate de *insuficiență cardiacă severă* cu debit cardiac mult scăzut. Se administrează oral, 25—50 mg de 3—4 ori/zi, în completarea tratamentului tonicardiac și diuretic.

Reacțiile adverse sînt relativ *frecvente*. Se produc deseori cefalee migrenoasă, amețeli, tahicardie cu palpitații, anorexie, greață, sudorație, mai rar congestie nazală, lăcrimare, conjunctivită, parestezii, tremor, crampe musculare, edem. Au fost semnalate ocazional polinevrite (apar

la tratament prelungit și pot fi combătute cu piridoxină), febră, erupții cutanate, anemie, leucopenie, trombocitopenie. Dozele mari (peste 200 mg), administrate îndelungat, provoacă la aproximativ 10% din bolnavi, mai ales la acetilatorii lenți, un sindrom asemănător poliartritei reumatoide, care poate evolua spre un *sindrom lupoid.* Asocierea cu un diuretic și cu un beta-blocant permite folosirea de doze mai mici și face ca hidralazinele să fie bine suportate de majoritatea bolnavilor. Cardiopatia ischemică, în special în forme avansate, reprezintă o contraindicație.

Diazoxidul *(diazoxide, hyperstat)* este o substanță înrudită cu diureticele tiazidice. Injectat intravenos, în doză terapeutică, la bolnavi cu valori tensionale mari, provoacă în cîteva minute scăderea presiunii arteriale sistolice și diastolice către valorile normale. Efectul se menține 4—24 de ore. În primele 30 de minute hipotensiunea are caracter ortostatic. Efectul se datorește *dilatației arterelor mici și arteriolelor;* venodilatația este modestă. Scăderea presiunii arteriale declanșează tahicardie reflexă și creșterea debitului cardiac; de asemenea se produce o secreție reactivă de renină și retenție hidrosalină, cu creșterea volumului circulant. Fluxul sanguin în creier, coronare și rinichi este de obicei menținut. Dacă presiunea arterială scade mult pot apărea fenomene de ischemie cerebrală și miocardică.

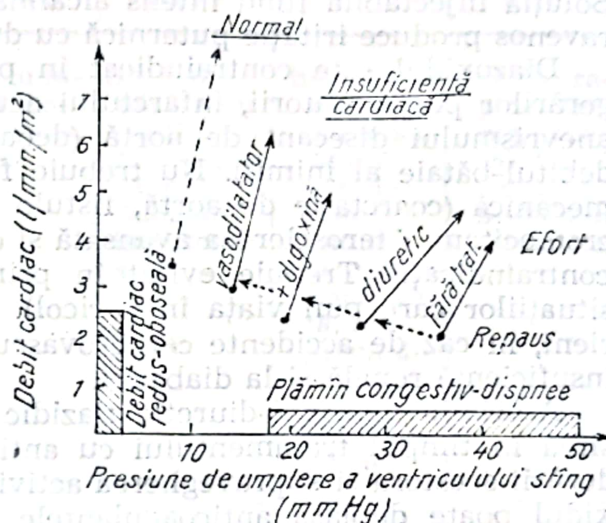


Fig. 46. — Efectele tratamentului cronic aditiv asupra pompei cardiace la bolnavi cu insuficiență cardiacă; s-au asociat, succesiv, furosemid, digoxină și hidralazină [după **Taylor S. H.**, în Proceedings of the european prazosin simposium (sub red. **Rawlins M. D., Geyer G., Aleifeld W.**,), Excerpta Medica, Amsterdam, 1979, p. 101—131, fig. 38].

În afara efectului antihipertensiv, diazoxidul are *proprietăți hiperglicemiante* (inhibă secreția pancreatică de insulină) și favorizează creșterea uricemiei.

Introdus intravenos se leagă în proporție mare — 90% — de proteinele plasmatice. Timpul de înjumătățire este de circa 30 de ore (mai mult decît durata efectului). Concentrația plasmatică este crescută la bolnavii cu insuficiență renală și uremie.

Medicamentul este util în situațiile care impun o *corectare rapidă a hipertensiunii arteriale:* crize hipertensive, hipertensiune arterială de mare gravitate. Este considerat de primă alegere în hipertensiunea cu insuficiență renală și în eclampsie. Poate fi folosit, în locul nitroprusiatului, în hipertensiunea malignă, hipertensiunea cu insuficiență cardiacă și encefalopatia hipertensivă. Se injectează intravenos, repede, 1—3 mg/kg (fără a depăși 150 mg odată), repetînd la intervale de 5—15 minute, după nevoie, pînă la obținerea scăderii tensionale dorite. Se poate administra, în continuare, la intervale de 4—24 ore, după caz, timp de cel mult 4—5

zile. Se recomandă asocierea cu un diuretic (furosemid intravenos). Tratamentul antihipertensiv obişnuit, pe cale orală, se reintroduce progresiv, înlocuind injectarea intravenoasă de diazoxid.

Ca efecte nedorite s-au semnalat cefalee, greaţă, vomă. Supradozarea poate fi cauză de hipotensiune excesivă şi ischemie miocardică. Tratamentul prelungit provoacă creşterea glicemiei şi retenţie hidrosalină. Soluţia injectabilă fiind intens alcalină (diazoxid sodic), introducerea paravenos produce iritaţie puternică cu dureri.

Diazoxidul este contraindicat în prezenţa hemoragiei cerebrale, sîngerărilor postoperatorii, infarctului acut de miocard, edemului pulmonar, anevrismului disecant de aortă (deoarece provoacă tahicardie şi creşte debitul-bătaie al inimii). Nu trebuie folosit în hipertensiunea de origine mecanică (coarctaţie de aortă, fistule arteriovenoase) şi în cea prin feocromocitom. Ateroscleroza avansată şi diabetul neechilibrat reprezintă alte contraindicaţii. Trebuie evitat în primele luni de sarcină (cu excepţia situaţiilor care pun viaţa în pericol). Este necesară prudenţă la coronarieni, în caz de accidente cerebrovasculare în antecedente, la bolnavii cu insuficienţă renală şi la diabetici.

Asociaţia diazoxid-diuretic tiazidic creşte riscul hiperglicemiei. Folosirea în timpul tratamentului cu anticoagulante orale impune controlul dozării acestora şi supravegherea activităţii protrombinice, deoarece diazoxidul poate deplasa anticoagulantele de pe proteinele plasmatice, crescîndu-le concentraţia plasmatică.

Minoxidilul *(minoxidil, loniten)*, un derivat piperidinopirimidinic, este un antihipertensiv oral *foarte eficace*. Efectul terapeutic se menţine 10—12 ore. Provoacă vasodilataţie arteriolară directă. Nu scade filtrarea glomerulară. Ca şi alte hipotensive vasodilatatoare musculotrope declanşează reacţii simpatice cu tahicardie. De asemenea favorizează retenţia hidrosalină.

Se absoarbe bine din intestin şi este, în majoritate, metabolizat în ficat. Timpul de înjumătăţire plasmatică este ceva mai mare de 4 ore. Este posibil ca unii metaboliţi să fie activi, ceea ce poate explica durata relativ lungă a efectului.

Este indicat în cazurile de hipertensiune arterială gravă, rezistentă la alte medicamente, fiind avantajos mai ales la pacienţii cu boală renală terminală. Se administrează oral, începînd cu 5 mg odată/zi şi crescînd, după nevoie, pînă la 40 mg/zi (în 1—2 prize). Se asociază obligator cu un beta-blocant şi cu doze mari de furosemid.

Reacţiile adverse sînt *frecvente* şi pot fi *uneori severe*. Tahicardia simpatică, supărătoare, poate fi combătută eficient prin propranolol. Cardiopatia ischemică reprezintă o contraindicaţie. Retenţia hidrosalină este uneori marcată, cu edeme generalizate, chiar edem cerebral. Au fost semnalate revărsate pericardice, mai ales la bolnavii cu insuficienţă cardiacă sau cu uremie. Hirsutismul, deşi reversibil, este un efect neplăcut la femei.

Nitroprusiatul de sodiu *(nitrofericianura de sodiu)*, introdus în perfuzie intravenoasă, în doză terapeutică, provoacă scăderea presiunii arteriale. Efectul apare în mai puţin de 1 minut, este maxim după 1—2 minute şi se menţine 2—10 minute de la oprirea perfuziei. Medicamentul provoacă *vasodilataţie directă*, interesînd atît *arterele* cît şi *venele*. Dila-

TABELUL LII

MEDICAMENTE FOLOSITE ÎN URGENȚELE HIPERTENSIVE (ÎN ASOCIAȚIE CU FUROSEMID INTRAVENOS)

Medicamentul	Efectul			Indicații		Contraindicații	Doze și mod de administrare
	debut	maxim	durată	primă alegere	a 2-a alegere		
Diazoxid	1—2 min	2—5 min	4—12 ore	HT cu insuficiență renală, eclampsie	HT malignă, HT cu insuficiență cardiacă, encefalopatie hipertensivă	hemoragie cerebrală, sîngerări postoperatorii, insuficiență coronariană acută, anevrism disecant de aortă, feocromocitom	inj. i.v. rapidă, 150 mg, repetat după cel puțin 5—15 min (la nevoie)
Nitroprusiat	0,5—1 min	1—2 min	2—10 min	encefalopatie hipertensivă, HT cu hemoragie cerebrală, HT cu insuficiență cardiacă, HT cu insuficiență coronariană acută, HT malignă	HT cu insuficiență renală, eclampsie, HT cu anevrism disecant de aortă, feocromocitom		perfuzie i.v. 50—400 mcg/min (100 mg în 1 000 ml glucoză 5%), fără a depăși 10 mcg/kg și min; cel mult 2—3 zile
Hidralazină	10—20 min	20—60 min	3—8 ore		HT cu insuficiență renală, eclampsie, HT cu hemoragie cerebrală, HT malignă (forme relativ ușoare)	HT cu insuficiență cardiacă, HT cu insuficiență coronariană acută, anevrism disecant de aortă, feocromocitom	inj. i.m. sau i.v. 10—50 mg, repetat la 4—6 ore (după nevoie)

Clonidină	5—10 min	20—30 min	4—6 ore		HT cu insuficiență coronariană acută	HT cu hemoragie cerebrală, encefalopatie hipertensivă, feocromocitom	inj. i.v. lent (5 min) 150—300 mcg în 10 ml sol. salină izotonă, repetat la 4—6 ore (după nevoie)
Metildopa	2—4 ore	3—5 ore	6—12 ore		HT cu insuficiență coronariană acută (dezavantaj efectul relativ lent) HT cu anevrism disecant de aortă	HT cu hemoragie cerebrală, encefalopatie hipertensivă, feocromocitom	perfuzie i.v. 250—1 000 mg în 100 ml glucoză 5%, introdusă în o oră; repetat la 6—8 ore fără a depăși un total de 3 g
Rezerpină	1,5—3 ore	3—4 ore	6—24 ore		HT cu insuficiență coronariană acută, HT cu anevrism disecant de aortă (dezavantaj efectul relativ lent)	HT cu hemoragie cerebrală, encefalopatie hipertensivă, feocromocitom	inj. i.m. 0,5—5 mg la 4—6 ore (după nevoie)
Trimetafan	1—2 min	2—5 min	10 min	HT cu anevrism disecant de aortă		HT cu insuficiență renală, eclampsie, feocromocitom	perfuzie i.v. 3—4 mg/min (500 mg în 500 ml glucoză 5%)

tarea vaselor de capacitanță duce la scăderea debitului cardiac, mai ales în ortostatism, cînd hipotensiunea este mai marcată. La bolnavii cu insuficiență cardiacă scăderea presarcinii și postsarcinii ameliorează condiția hemodinamică, descongestionînd plămînii, ușurînd munca inimii și permițînd creșterea debitului cardiac. Sub perfuzia cu nitroprusiat fluxul

sanguin renal şi filtrarea glomerulară se menţin la valorile fiziologice. Secreţia de renină creşte reactiv.

Nitroprusiatul este repede metabolizat în singe cu formare de cianogen şi cianură, care sînt transformate în ficat în tiocianat. Timpul de înjumătăţire al nitroprusiatului este de cîteva minute, iar cel al tiocianatului (care se elimină renal) este de circa 4 zile.

Nitroprusiatul se foloseşte în *urgenţele hipertensive*, fiind medicamentul de primă alegere în hipertensiunea cu hemoragie cerebrală, insuficienţă coronariană acută sau insuficienţă cardiacă, în encefalopatia hipertensivă şi în hipertensiunea malignă. Poate fi util şi în eclampsie, în hipertensiunea cu insuficienţă renală şi în hipertensiunea cu anevrism disecant de aortă (în asociaţie cu propranololul). De asemenea este avantajos pentru prevenirea crizelor de hipertensiune provocate de excizia feocromocitomului. Se introduce în perfuzie intravenoasă, sub formă de soluţie conţinînd 50—100 mg nitroprusiat de sodiu la 1 l glucoză 5%, cu viteza de 50—400 mcg/minut, fără a depăşi 10 mcg/kg şi minut. La bătrîni şi la bolnavii cu insuficienţă renală se recomandă doze mai mici. Soluţia de nitroprusiat se prepară extemporaneu şi nu trebuie păstrată mai mult de 4 ore. Modificarea culorii către albastru închis (prin reducere în fier feros) sau colorarea în verde sau roşu (cînd se amestecă cu diferite alte substanţe) semnalează alterarea soluţiei.

O altă indicaţie a nitroprusiatului este *insuficienţa cardiacă acută a infarctului de miocard* şi *insuficienţa cardiacă congestivă cronică gravă, rebelă la medicaţia tonicardiacă*. Dozele utile sînt de 25—125 mcg/minut.

Nitroprusiatul este un medicament *relativ greu de minuit* terapeutic. Administrarea trebuie făcută în ritm bine controlat, cu monitorizarea presiunii arteriale. Supradozarea provoacă hipotensiune marcată cu sudoraţie, greaţă, vomă, nelinişte, cefalee, palpitaţii, opresiune substernală. Tratamentul prelungit (mai mult de 2—3 zile) poate duce la acumularea de tiocianat, cu methemoglobinemie, slăbiciune, greaţă, *tinitus*, spasme musculare, confuzie, chiar tulburări psihotice. Administrarea îndelungată determină uneori fenomene de hipotiroidism.

12.7. DIURETICELE CA ANTIHIPERTENSIVE

Diureticele au *efect antihipertensiv de intensitate* slabă. În primele zile de tratament scăderea presiunii arteriale se datoreşte, probabil, pierderii de apă, cu contracţia volumului plasmatic şi extracelular şi cu scăderea debitului cardiac. După 2—3 săptămîni debitul cardiac se reface prin intervenţia unor mecanisme compensatorii, iar rezistenţa periferică scade, datorită probabil pierderii de sodiu, cu diminuarea conţinutului în ioni de sodiu a celulelor musculaturii netede vasculare.

Efectul hipotensiv al diureticelor se adaugă celui al altor antihipertensive, care acţionează prin interferarea funcţiei simpaticului sau prin vasodilataţie directă. În plus, diureticele *combat retenţia hidrosalină reactivă*, care tinde să diminueze cu timpul eficacitatea celorlalte tipuri de antihipertensive.

Hidroclorotiazida *(hydrochlorothiazid, nefrix)* este un diuretic tiazidic larg folosit ca antihipertensiv.



Este indicată ca *medicație de început* la bolnavii cu hipertensiune arterială ușoară sau moderată. De asemenea *se asociază altor antihipertensive*, în toate stadiile bolii hipertensive. Se administrează oral, 25 mg de 1—2 ori/zi (dozele mai mari provoacă relativ frecvent efecte nedorite).

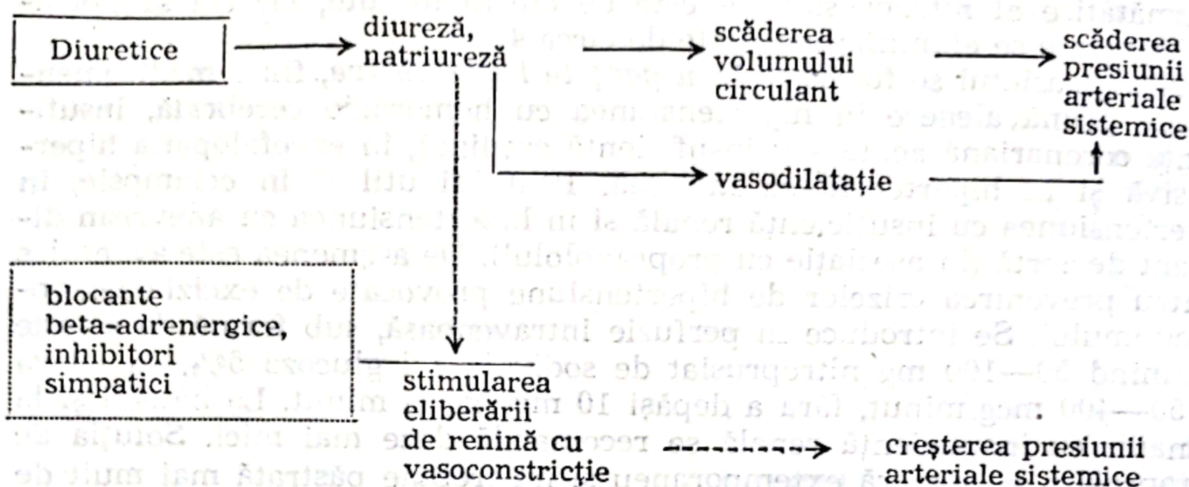


Fig. 47. — Mecanismele prin care diureticele scad presiunea arterială; reacția compensatorie de creștere a presiunii arteriale și combaterea ei prin blocante beta-adrenergice și inhibitori simpatici.

Reacțiile adverse cele mai frecvente, în condițiile folosirii îndelungate în tratamentul hipertensiunii arteriale, sînt *hipokaliemia* (se recomandă o dietă bogată în potasiu, eventual administrarea diureticului cu pauze de 1—2 zile în fiecare săptămînă), *hiperglicemia, hiperlipoproteinemia, hiperuricemia, hipercalcemia.*

Furosemidul, un diuretic cu acțiune intensă, nu are avantaje față de hidroclorotiazidă în tratamentul hipertensiunii. Ca și aceasta poate fi cauză de hiperglicemie, hiperlipoproteinemie, hiperuricemie, iar riscul de hipokaliemie și alte dezechilibre electrolitice este mai mare. Trebuie *rezervat bolnavilor cu insuficiență renală,* care nu răspund la hidroclorotiazidă. Este de asemenea util, în injecții intravenoase, la bolnavii cu urgențe hipertensive, mai ales atunci cînd este asociată insuficiența cardiacă, împiedicînd retenția hidrosalină provocată de antihipertensivele majore.

Spironolactona *(aldactone)* este un diuretic antialdosteronic, eficace mai ales în *hipertensiunea cu hiperaldosteronism.* De asemenea este de ales în *situațiile care contraindică hidroclorotiazida* (diabet, gută). Se administrează oral 25—50 mg de 4 ori/zi. Dozele mari pot provoca ginecomastie, scăderea libidoului și amenoree. Poate fi cauză de *hiperkaliemie,* periculoasă mai ales la bolnavii cu insuficiență renală.

12.8. ANTIANGIOTENSINELE

Această grupă de antihipertensive cuprinde inhibitori ai formării angiotensinei și antagoniști competitivi ai acesteia.

Captoprilul *(captopril, lopirin)* provoacă scăderea presiunii arteriale în diferite forme de hipertensiune, fiind activ îndeosebi în *hipertensiunea*

malignă și în *hipertensiunea renală*, caracterizate prin niveluri înalte ale reninei și angiotensinei. Efectul unei singure doze apare după circa 15 minute de la administrare și durează cîteva ore.

Scăderea tensională se datorește, în principal, *micșorării cantității de angiotensină II*, ca urmare a *inhibării competitive a peptidil-dipeptidazei* (enzimă care catalizează transformarea angiotensinei I în angiotensină II activă). Alți factori care pot contribui la efect sînt minusul de aldosteron (este deprimată secreția de mineralcorticoizi) și plusul de bradikinină (este inhibată degradarea acestei plasmakinine).

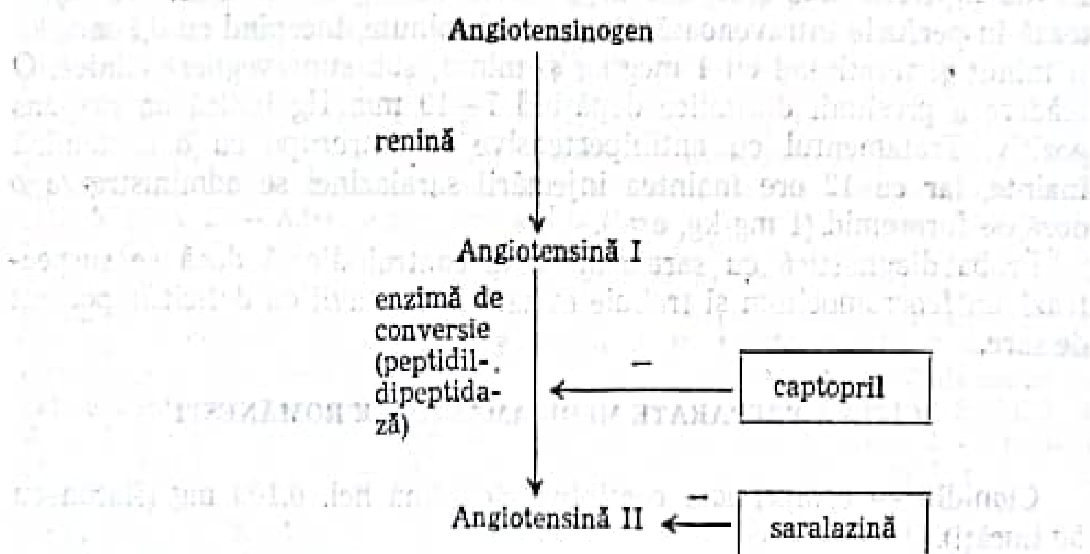


Fig. 48. — Modul de acțiune a saralazinei și captoprilului.

Captoprilul este recomandat în forme severe de hipertensiune arterială, rezistente la alte tratamente. Se administrează oral, începînd cu 25 mg de 3 ori/zi (pe stomacul gol) și crescînd treptat — după nevoie — pînă la cel mult 100 mg de 3 ori/zi. Poate fi util și în cazuri selecționate de insuficiență cardiacă, secundare hipertensiunii cu hiperactivitate a sistemului renină-angiotensină.

Efectul hipotensiv este mult crescut prin asocierea cu alte antihipertensive. Medicația diuretică trebuie întreruptă cu cîteva zile înaintea începerii tratamentului cu captopril, putînd fi eventual reluată mai tîrziu.

Captoprilul este un medicament *greu de mînuit*. Ca reacții adverse s-au semnalat fenomene de intoleranță gastrică, oboseală, slăbiciune, amețeli, erupții cutanate, leucopenie, chiar agranulocitoză, afectarea rinichiului (tratamentul se face în condiții de spitalizare, se controlează sîngele și urina la fiecare 2 săptămîni). Supradozarea provoacă hipotensiune marcată (se face perfuzie cu soluție salină). Este contraindicat la bolnavii cu alergie la captopril. Lupusul eritematos diseminat, glomerulonefrita imună, colagenozele în general, sînt contraindicații relative (risc crescut de granulocitopenie sau agranulocitoză). Asocierea cu imunodepresive și citostatice este periculoasă.

Saralazina *(saralasin, sarenin)* — octapeptidă analoagă cu angiotensina II — introdusă în perfuzie intravenoasă scade caracteristic presiunea arterială crescută la hipertensivii cu niveluri mari de renină-angiotensină.

De asemenea poate scădea cifrele tensionale, mai ales în ortostatism, la normotensivii supuşi unui regim desodat.

Saralazina se comportă ca un agonist parţial faţă de receptorii angiotensinei. În prezenţa unei cantităţi mari de *angiotensină II* funcţionează ca *antagonist*, împiedicînd efectele acesteia şi scăzînd consecutiv presiunea arterială.

Saralazina este inactivă pe cale orală. Are un timp de înjumătăţire de circa 4 minute.

Este folosită actualmente în scop *diagnostic* pentru *precizarea formelor de hipertensiune arterială dependentă de angiotensina II.* Se injectează în perfuzie intravenoasă, timp de 15 minute, începînd cu 0,1 mcg/kg şi minut şi terminînd cu 1 mcg/kg şi minut, sub supraveghere clinică. O scădere a presiunii diastolice depăşind 7—10 mm Hg indică un răspuns pozitiv. Tratamentul cu antihipertensive se întrerupe cu o săptămînă înainte, iar cu 12 ore înaintea injectării saralazinei se administrează o doză de furosemid (1 mg/kg, oral).

Proba diagnostică cu saralazină este contraindicată dacă se suspectează un feocromocitom şi trebuie evitată la bolnavii cu deficit important de sare.

CÎTEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEŞTI

Clonidin — *comprimate* conţinînd clonidină hcl. 0,100 mg (flacon cu 50 bucăţi).

Guanetidin — *comprimate* conţinînd guanetidină sulf. 10 mg (flacon cu 50 bucăţi).

Hipazin — *comprimate* conţinînd rezerpină 0,1 mg şi dihidralazină 10 mg (flacon cu 50 bucăţi).

Hipopresol — *comprimate* conţinînd rezerpină 0,25 mg (flacon cu 40 bucăţi).

Raunervil — *fiole* a 1 ml soluţie apoasă injectabilă conţinînd rezerpină 0,25 mg (cutie cu 10 bucăţi).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BLASCHKE T. F., MELMON K. L. — Antihypertensive agents and the drug therapy of hypertension, în Goodman and Gilman's „The pharmacological basis of therapeutics", ed. a VI-a, Ed. MacMillan, New York, 1980, p. 793—818; BROGDEN R. N., HEEL R. C., SPEIGH T. M., AVERY G. S. — Prazosin, *Drugs*, 1977, *14*, 3, 163; BRUNNER H., GAVRAS H. (sub red.) — Clinical hypertension and hypotension, Ed. Dekker, New York, 1982; BUCUR V., BUNGHEZ GH., KLEINERMAN L. — Contraindicaţiile preparatelor blocante ale receptorilor beta-adrenergici, *Viaţa med.*, 1970, *17*, 3, 109; BUMPUS F. M. — Mechanisms and sites of action of newer angiotensin agonists and antagonists, *Fed. Proc.*, 1977, *36*, 2 128; CHOBANIAN A. V. — Hypertension, *Ciba clinica symposia*, 1982, *34*, 5; COHN J. N., FRANCIOSA J. A. — Vasodilator therapy of cardiac failure, *New Engl. J. Med.*, 1977, *297*, 27; DE QUATTRO V., CAMPESE V., ANTONACCIO J. — Hypertension, în „Cardiovascular pharmacology" (sub red. ANTONACCIO M. J.), Raven Press, New York, 1977, p. 185—268; DOUGLAS W. W. — Polypeptides, angiotensin, plasma kinins and others, în Goodman and Gilman's „The pharmacological basis of therapeutics", ed. a VI-a, Ed. MacMillan, New York, 1980, p. 647—667; DUPONT P. — Surveillance et traitement du malade hypertendu, *Ars Medici*, 1978, *33*, 13/14, 1 213; GENEST J., KOIW E., KUCHEL O. (sub red.) — Hypertension: pathophysiology and treatment, Mac-

Graw-Hill Book, New York, 1977; GHERASIM L., IOAN AL. — Locul beta-blocantelor şi diureticelor în tratamentul hipertensiunii arteriale, *Viaţa med.*, 1978, 8, 369; GIRNDT J. — Die Position der Betarezeptorenblocker in der medikamentösen Hochdruckotherapie, *Hexagon (Roche)*, 1980, *8*, 2, 18; GRAHAM R. M., PETTINGER W. A. — Prazosin, *New Engl. J. Med.*, 1979, *300*, 232; GROSS F. (sub red.) — Antihypertensive agents, Handbuch der experimentellen Pharmakologie, vol. 39, Ed. Springer, Berlin, 1977; IOAN AL., COSTA E. — Tratamentul cu vasodilatatoare în insuficienţa cardiacă, *Viaţa med.*, 1979, 6, 279; IVANCIU G. — Progrese recente în tratamentul insuficienţei cardiace. Aspectul medicaţiei vasodilatatoare, *Med. int.*, *(Buc.)*, 1979, 5, 385; JARROTT B., McCULLOCH M. W. (sub red.) — Physiological and pharmacological control of blood pressure, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 1975, suppl. 2; KOBIGER J. — Central alfa-adrenergic systems as targets for hypotensive drugs, *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, 1978, *81*, 39; LÖWENSTEIN J. — Clonidine, *Ann. Intern. Med.*, 1980, *92*, 74; LYDTIN H., LOHMÖLLER G. — Beta-blockers, Ed. Huber, Berna, 1980; MIHAIL A., MARGARETA C. — Tratamentul hipertensiunii arteriale cu inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron, *Viaţa med.*, 1981, 3, 111; MILETICK D. J., IVANOCICH A. D. — Cardiovascular effects of ganglionic blocking drugs, *Int. Anesthesiol. Clin.*, 1978, *16*, 151; MOLDOVAN T., ANGHEL ST. — Hipertensiunea arterială esenţială, Ed. medicală, Bucureşti, 1976; NIES A. S. — Adverse reactions and interactions limiting the use of antihypertensive drugs, *Amer. J. Med.*, 1975, *58*, 495; NIES A. S. — Clinical pharmacology of antihypertensive drugs, *Med. Clin. N. Amer.*, 1977, *61*, 675; PAGE I. H., BUMPUS F. M. (sub red.) — Angiotensin, Handbuch der experimentellen Pharmakologie, vol. 37, Ed. Springer, Berlin, 1974; PALMER R. F., LASSETER K. C. — Sodium nitroprusside. *New Engl. J. Med.*, 1975, *292*, 294; RESTIAN A. — Tratamentul cu beta-blocante în hipertensiunea arterială, *Med. int.*, *(Buc.)*, 1978, 1, 17; SALEM M. R. — Therapeutic uses of ganglionic blocking drugs, *Int. Anesthesiol. Clin.*, 1978, *16*, 171; SCRIABINE A. — Beta-adrenoreceptor blocking drugs in hypertension, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1979, 19, 269; SHAND D. G. — Propranolol, *New Engl. J. Med.*, 1975, *293*, 280; SONNENBLICK E. H., LESCH M. (sub red.) — Captopril symposium, *Progr. Cardiovasc. Dis.*, 1978, *21*, 159; STĂNESCU D. — Diazoxidul, *Med. int.*, *(Buc.)*, 1974, *26*, 9, 1 005; TUDOR GH. — Substanţele beta-blocante I, *Viaţa med.*, 1977, *24*, 2, 29; STREIAN C., HORNYATSCHEK H., ROŞU D. — Utilizarea nitroprusiatului de sodiu şi a diazoxidului în tratamentul urgenţelor hipertensive, *Med. int.*, *(Buc.)*, 1979, 3, 243; SWEET CH. S. — Pharmacological aspects of the renin-angiotensin system, în „Cardiovascular pharmacology" (sub red. *Antonaccio M. J.*), Raven Press New York, 1977, p. 83—130; TAYLOR S. H. — Theory and practice in the treatment of heart failure, în European Prazosin Symposium, Viena, 1978, p. 101—131, *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1979; TEODORESCU P., CÎMPEANU AL. — Folosirea catapresanului în tratamentul hipertensiunii arteriale, *Med. int.*, *(Buc.)*, 1970, 12, 1 475; WILHELM M., DE STEVENS G. — Antihypertensive agents, *Progr. Drug Res.*, 1976, *20*, 197.

13. VASODILATATOARELE ANTIISCHEMICE

Această grupă se referă la medicamente cu acţiune vasodilatatoare relativ modestă, limitată la anumite teritorii şi neinsoţită de hipotensiune, *capabile să amelioreze irigaţia deficitară* la nivelul *membrelor* (îndeosebi al muşchilor) şi la nivelul *creierului*. Ele pot acţiona fie prin modificarea influenţelor vegetative asupra vaselor — *blocante alfa-adrenergice* sau *stimulante beta-adrenergice*, fie prin relaxarea directă a musculaturii netede vasculare — *vasodilatatoare musculotrope*.

Studii de farmacologie clinică, utilizînd metode obiective de apreciere a stării vaselor şi a debitului sanguin au dovedit că parte dintre substanţele folosite actualmente ca vasodilatatoare antiischemice sînt capabile să provoace *dilataţie arterială* şi să *crească debitul sanguin la nivelul membrelor*. În condiţii de ischemie se obţin, de regulă, *rezultate bune* atunci cînd tulburările sînt funcţionale, fiind determinate de *vasospasm*, de exemplu în sindromul Raynaud. În *bolile arteriale ocluzive cronice* (ateroscleroză obliterantă, trombangeită obliterantă) au fost semnalate ameliorări ale unor manifestări clinice — parestezii, dureri, spasme musculare, claudicaţie intermitentă, tulburări trofice —, dar *eficacitatea* reală este de obicei *slabă*. Dintre factorii limitanţi sînt: caracterul organic al bolii arteriale şi rigiditatea peretelui vaselor afectate, epuizarea posibilităţilor de vasodilataţie prin metaboliţii vasodilatatori formaţi sau eliberaţi în ţesutul ischemic, aportul redus de medicament în zona aprovizionată insuficient cu sînge. În anumite situaţii hipoxia locală poate fi chiar agravată fie prin derivarea sîngelui către teritoriile sănătoase, datorită dilataţiei preferenţiale a vaselor neafectate care şi-au păstrat funcţionalitatea („fenomenul de furt"), fie datorită tendinţei de scădere a presiunii arteriale, cu micşorarea consecutivă a presiunii de perfuzie a ţesutului. Creşterea metabolismului local, respectiv a consumului de oxigen, poate accentua de asemenea hipoxia.

Majoritatea medicamentelor folosite ca *vasodilatatoare cerebrale* pot creşte circulaţia la nivelul encefalului, dar efectul este în general slab şi de scurtă durată. La bolnavii cu tulburări de irigaţie ale creierului, îndeosebi la bătrîni, pot fi atenuate unele tulburări care ţin de procesul cunoaşterii, de afect sau de senzoriu. Este posibil ca beneficiul terapeutic

să fie datorat atît *ameliorării circulației deficitare,* cît și unor *acțiuni metabolice favorabile,* cu caracter stimulant. Uneori sînt obținute rezultate bune și în tulburările de irigație coroidoretiniene sau cohleovestibulare.

13.1. BLOCANTELE ALFA-ADRENERGICE FOLOSITE CA VASODILATATOARE ANTIISCHEMICE

Tolazolina *(tolazoline, priscol),* un derivat imidazolinic, are *acțiune vasodilatatoare slabă.* Dozele terapeutice, administrate oral, provoacă o scădere modestă a rezistenței periferice și o creștere slabă a capacității venoase. Presiunea arterială este puțin modificată, stimularea concomitentă a inimii compensînd tendința la hipotensiune. Efectul vasodilatator se datorește predominant interesării directe a musculaturii netede; componenta alfa-adrenolitică este mică, dar crește la dozele mari. Cardiostimularea este de natură beta-adrenergică.

Tolazolina se absoarbe în proporție mare, dar lent, după administrarea orală. Se elimină repede, prin rinichi, mai ales sub formă neschimbată. Tolazolina clorhidrat se administrează obișnuit oral, 25 mg de 4—6 ori/zi. La nevoie se poate injecta subcutanat, intramuscular sau intravenos, în doză de 50—200 mg, dar calea parenterală nu este uzuală. Este recomandată, cu beneficiu variabil, în sindromul Raynaud și alte *afecțiuni vasculospastice.*

Reacțiile adverse sînt *frecvente:* tahicardie, aritmii, dureri anginoase (urmare a stimulării beta-adrenergice), greață, vomă, diaree, activarea ulcerului (prin acțiune parasimpatomimetică și histaminică). Este contraindicată în cardiopatia ischemică și în boala ulceroasă.

Fentolamina *(phentolamine mesilate, regitin),* un alt derivat de imidazolină, are proprietăți blocante alfa-adrenergice mai marcate și mai selective decît tolazolina.

Se absoarbe digestiv limitat (circa 20%) și este epurată în cea mai mare parte prin metabolizare.

Administrată oral, 20—40 mg de 3 ori/zi, provoacă vasodilatație de intensitate relativ slabă, datorită predominant relaxării directe a musculaturii netede vasculare, fiind indicată în *tulburări ale circulației periferice.* În cazurile grave se poate injecta intramuscular, cîte 10 mg de 1—2 ori/zi.

Introdusă în perfuzie intravenoasă, 5—60 mg în 10—30 minute (0,1—2 mg/minut), fentolamina provoacă vasodilatație, cu o ușoară scădere a presiunii arteriale și tahicardie. Efectul este mixt, vasodilatator direct și blocant alfa-adrenergic. Se produce o *arteriolodilatație* evidentă, cu scăderea rezistenței periferice totale și o *venodilatație slabă.* La bolnavii cu *insuficiență cardiacă* aceste acțiuni determină *scăderea presarcinii și postsarcinii,* cu creșterea consecutivă a debitului cardiac și descongestionarea plămînilor. S-au semnalat rezultate bune în insuficiența cardiacă acută prin infarct recent de miocard, însoțită de stază pronunțată sau edem pulmonar.

Proprietățile blocante alfa-adrenergice ale fentolaminei o fac *utilă în feocromocitom,* pentru împiedicarea efectelor vasoconstrictoare și hiper-

tensive ale cantității mari de catecolamine, care se pot elibera în cursul manipulării chirurgicale a tumorii. În acest scop se injectează intramuscular sau intravenos 5—10 mg, cu 2 ore înaintea intervenției, repetînd la nevoie în timpul acesteia; pentru împiedicarea efectelor nedorite cardiace ale catecolaminelor se recomandă asocierea de doze mici de propranolol. Fentolamina, injectată intravenos în doză de 5 mg, scade caracteristic presiunea arterială scăzută din feocromocitom, fiind folosită pentru acest efect în scop diagnostic.

Medicamentul este în general *bine suportat.* Ca reacții adverse s-au semnalat, mai ales pentru dozele mari, hipotensiune, tahicardie, amețeli, greață, diaree, congestie nazală. Introducerea intravenoasă trebuie făcută cu grijă. În timpul perfuziei se controlează obligator presiunea arterială și frecvența cardiacă; valori ale presiunii sistolice sub 80 mm Hg contraindică folosirea fentolaminei.

Fenoxibenzamina *(phenoxybenzamine, dibenzyline),* un derivat cloretilaminic, perfuzată intravenos, provoacă hipotensiune ortostatică cu scăderea rezistenței periferice totale, tahicardie și creșterea debitului cardiac. Fluxul sanguin se mărește în mușchi și piele, mai ales în condiții de tonus simpatic crescut al vaselor din aceste teritorii (în repaus muscular sau la frig). Efectul se dezvoltă relativ lent — în cîteva zeci de minute — și este de lungă durată, se menține 3—4 zile.

Modificările circulatorii se datoresc *blocării ireversibile a receptorilor alfa-adrenergici* (cu oarecare electivitate pentru receptorii postsinaptici, $alfa_1$).

Fenoxibenzamina clorhidrat se administrează obișnuit pe cale orală, în doze progresive, începînd cu 10 mg/zi și crescînd, după nevoie (la intervale de cel puțin 4 zile), pînă la 20—60 mg/zi. Se folosește în *boli vasculospastice periferice:* sindrom Raynaud, acrocianoză, sechele după degerături; eficacitatea este moderată. Este utilizată, de asemenea, în *feocromocitom,* pentru tratamentul preoperator sau pentru combaterea episoadelor de hipertensiune și sudorație (eventual în asociație cu propranolol).

Ca reacții adverse pot apărea: congestie nazală, hipotensiune posturală, tahicardie cu palpitații, inhibarea ejaculării, cu atît mai frecvente și mai intense cu cît blocada alfa-adrenergică este mai accentuată. Dozele mari, administrate pe stomacul gol, produc uneori fenomene de iritație, cu greață și vărsături. Medicamentul este contraindicat în toate situațiile în care hipotensiunea trebuie evitată; este necesară prudență la bolnavii cu ateroscleroză cerebrală avansată și la cei cu leziuni renale.

Dihidroergotoxina, un amestec de dihidroergocornină, dihidroergocristină și dihidroergocriptină (derivați dihidrogenați ai alcaloizilor corespunzători din secara cornută), provoacă vasodilatație și o scădere ușoară și trecătoare a presiunii arteriale, cu bradicardie. Efectul se menține circa 2 ore în cazul administrării orale și 40 de minute, respectiv 20 de minute, pentru injectarea intramusculară și intravenoasă.

Cercetări de farmacologie clinică, efectuate la om, au arătat o *creștere a fluxului sanguin cerebral,* dovedită prin reografie și prin debitmetria cu Kr sau Xe radioactive. Înlăturarea componentei spastice poate fi evidențiată pe angiografiile arteriale, carotidiene sau vertebrale. De asemenea se produce o creștere a circulației retiniene, vizibilă prin examenul

fundului de ochi și prin angiografie retiniană în fluorescență. Tulburările circulatorii, metabolice și electrice cerebrale, care apar în condiții de ischemie, hipoxie hipobară sau hipotermie, sînt atenuate.

Studii folosind termografia, pletismografia, reografia, debitmetria ultrasonică sau izotopică (cu gaz radioactiv) au arătat o creștere a circulației în membre, interesînd mușchii și, în măsură mai mică, pielea. Mărirea fluxului sanguin este mai evidentă în condiții de repaus, cînd tonusul simpatic al vaselor musculare este ridicat.

Efectele circulatorii ale dihidroergotoxinei se datoresc, în principal, blocării receptorilor alfa-adrenergici din periferie, ca și unor acțiuni centrale care determină o inhibiție simpatică periferică și creșterea influențelor vagale. În plus acționează agonist asupra receptorilor dopaminergici și serotoninergici. Au fost descrise modificări metabolice la nivelul neuronilor cerebrali — creșterea consumului de oxigen, modificarea cantității de AMP ciclic — care contribuie, probabil, la beneficiul terapeutic.

Dihidroergotoxina se absoarbe pe cale digestivă în proporție de circa 25%. Este în mare parte metabolizată hepatic și se elimină predominant prin bilă și scaun. Are un timp de înjumătățire (faza beta) de 13 ore (± 3 ore).

Dihidroergotoxina sub formă de metansulfonat *(DH-ergotoxine, hydergine, redergin)* se administrează obișnuit pe cale orală, 1,5 mg de 3 ori/zi (la mese). La nevoie se poate injecta subcutanat, intramuscular sau intravenos, 0,4 mg de 2—3 ori/zi. În situațiile de urgență se face o perfuzie intravenoasă cu 3—6 mg în 250—500 ml soluție glucozată sau salină izotonă, introdusă în decurs de 5 ore; se poate repeta, după nevoie, în zilele care urmează.

Este indicată, pentru efectele circulatorii și metabolice favorabile, în *tratamentul geriatric*. Administrată la bătrîni cu ateroscleroză cerebrală poate produce accelerarea activității psihice, creșterea vigilenței, atenuarea unor tulburări de memorie și comportament, reducerea anxietății și ameliorarea dispoziției afective; opiniile privind eficacitatea terapeutică reală sînt divergente. Alte indicații sînt *accidentele cerebrale ischemice* acute (perfuzie intravenoasă) și sechelele acestora, sindromul postcomoțional, *tulburările circulației retiniene, tulburările cohleovestibulare*. Poate fi încercată în sindromul Raynaud și în arteriopatiile obliterante ale membrelor, dar eficacitatea este obișnuit slabă.

Dihidroergotoxina este în general bine suportată, cu excepția greței și vărsăturilor, care survin uneori, mai ales cînd se administrează pe stomacul gol; ocazional se produce congestie și obstrucție nazală. Introducerea intravenoasă poate fi cauză de hipotensiune și bradicardie (administrarea pe această cale se face sub controlul presiunii arteriale).

Nicergolina *(nicergoline, sermion)* asociază în moleculă un nucleu de acid lisergic hidrogenat (este înrudită cu dihidroalcaloizii din ergot) și acid nicotinic. Are *proprietăți asemănătoare dihidroergotoxinei*, provocînd vasodilatație, creșterea circulației și stimulare metabolică în creier, ca și creșterea circulației în mușchi. Efectul vasodilatator se datorește blocării alfa-adrenergice și relaxării directe a musculaturii netede vasculare.

Se administrează oral, inițial 10 mg de 3 ori/zi, apoi întreținere cu 5 mg de 3 ori/zi. La nevoie se injectează intramuscular, 2—4 mg de 1—

2 ori/zi, sau se introduce în perfuzie intravenoasă lentă, 4—8 mg în 250 ml soluție salină izotonă. Are aceleași indicații ca dihidroergotoxina.

Ca reacții adverse poate provoca senzație de căldură, amețeli, hipotensiune ortostatică, somnolență și, rareori, fenomene de intoleranță gastrică. Nu trebuie administrată la bolnavii cu hipotensiune sau cu sîngerări acute.

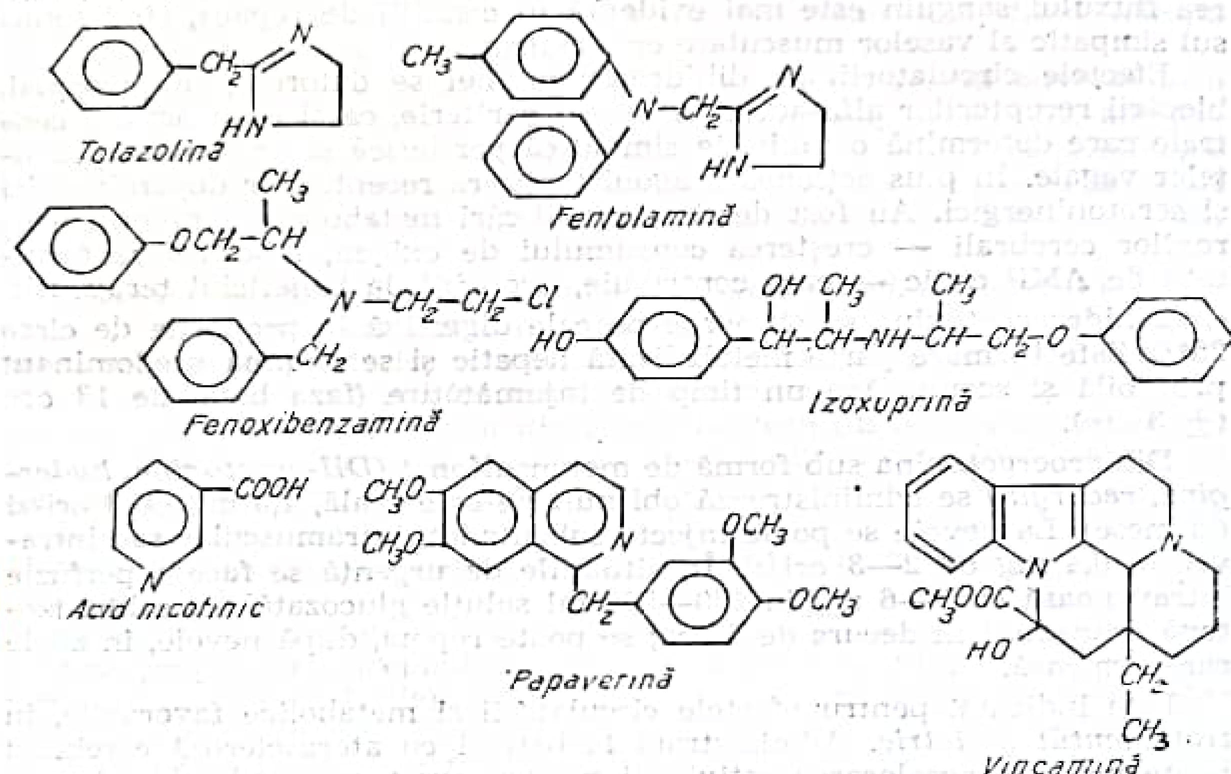


Fig. 49. — Structura chimică a unor vasodilatatoare antiischemice.

13.2. STIMULANTELE BETA-ADRENERGICE FOLOSITE CA VASODILATATOARE ANTIISCHEMICE

Cîteva substanțe simpatomimetice cu acțiuni predominant beta-adrenergice — izoxuprina, bufenina, bametanul — înrudite structural cu izoprenalina sînt folosite ca vasodilatatoare antiischemice. Ele provoacă o *vasodilatație modestă la nivelul extremităților*, datorită relaxării directe a musculaturii netede vasculare, și în mică măsură stimulării beta-adrenergice.

Administrate oral sau parenteral sînt folosite în arterite obliterante ale membrelor, sindrom Raynaud, acrocianoză, acroparestezii. În general sînt considerate ca *puțin eficace*.

Izoxuprina și bufenina au și *proprietăți relaxante uterine*, utile pentru evitarea nașterii premature și pentru liniștirea contracțiilor uterine intra- și postoperator sau în caz de hiperkinezie uterină în timpul travaliului.

Ca reacții adverse pot provoca: palpitații, aritmii, dureri anginoase, neliniște, tremor. Dozele mari scad presiunea arterială și pot accentua

tulburările ischemice. Sint contraindicate, sau trebuie utilizate cu prudență, la bolnavii cu tahicardie, aritmii, cardiopatie ischemică, hipotensiune marcată, hemoragii arteriale, hipertiroidism. Nu trebuie asociate cu digitalicele (risc de aritmii severe).

Izoxuprina *(izoxuprine hydrochlorid, duvadilan)*, folosită ca vasodilatator, se administrează oral, 20 mg de 3—4 ori/zi, sau intramuscular, 10 mg de 3 ori/zi; poate fi injectată și intraarterial.

Bufenina *(buphenine hydrochlorid, nylidrin)* se administrează oral, 3—12 mg de 3—4 ori/zi (se începe cu doza mică); la nevoie se injectează intramuscular sau subcutanat 2,5—5 mg de 1—3 ori/zi; poate fi injectată și intraarterial.

Bametanul *(bamethan, vasculat)* se administrează oral 10 mg de 4—8 ori/zi; în cazurile grave se injectează intramuscular 50—100 mg, ca tratament de atac.

13.3. VASODILATATOARELE MUSCULOTROPE FOLOSITE CA ANTIISCHEMICE

Acidul nicotinic *(niconacid, nicyl)* este un *vasodilatator* cu acțiune directă asupra musculaturii netede vasculare. *Efectul* este *slab* și de *scurtă durată* — se menține 30 minute după administrarea orală și 10 minute după administrarea intravenoasă. Dozele mari *favorizează fibrinoliza* și — administrate îndelungat — provoacă *scăderea colesterolului*, trigliceridelor și lipidelor din sînge la bolnavii cu hiperlipidemie.

Eficacitatea terapeutică în tulburările circulatorii cerebrale și periferice este îndoielnică. Se administrează oral 10—100 mg de 3 ori/zi, la mese, sau în perfuzie intravenoasă, 25—100 mg de 1—2 ori/zi.

Poate provoca roșeața feței cu senzație de căldură și epigastralgii (stimulează secreția gastrică). După folosirea îndelungată de doze mari a fost semnalată micșorarea toleranței la glucoză; de asemenea pot apărea tulburări funcționale hepatice. Este contraindicat în insuficiența cardiacă necompensată, infarctul acut de miocard, hemoragiile acute și ulcerul evolutiv; folosirea în timpul sarcinii trebuie evitată.

Inozitolnicotinatul *(dilexpal, hexapon)* este un derivat de acid nicotinic cu *acțiune relativ prelungită*. Realizează concentrații sanguine maxime de acid nicotinic la 6—12 ore de la administrare, acestea menținîndu-se semnificativ crescute la 24 ore. Are proprietăți *vasodilatatoare*, *fibrinolitice* și *hipolipemiante*.

Se administrează oral, 1 g de 3 ori/zi, în arteriopatiile obstructive periferice și în ateroscleroza cerebrală, cu eficacitate terapeutică incertă. În bolile vasculospastice se recomandă doze mai mici — 500 mg de 1—3 ori/zi. Este utilizat și pentru tratamentul stărilor de hipercolesterolemie și hipertrigliceridemie endogene.

Provoacă uneori congestia pielii, prurit, hipotensiune ortostatică, dureri epigastrice, vomă, diaree, rareori pozitivarea unor probe hepatice, creșterea glicemiei și uricemiei, hipokaliemie. Are aceleași contraindicații ca și acidul nicotinic.

Metilnicotinatul și **benzilnicotinatul** *(revulsin)* sint esteri ai acidului nicotinic folosiți în *aplicații pe piele* (incorporați în unguente) pentru ac-

țiunea vasodilatatoare, cu consecințe revulsive. Pot fi utili în dureri traumatice, dureri reumatice, afecțiuni vasculospastice periferice. Sînt contraindicați în prezența bolilor inflamatorii ale pielii, în arteriopatia obstructivă și microangiopatia diabetică gravă.

Xantinolnicotinatul *(complamin)* reunește în moleculă acid nicotinic și teofilină. Are *proprietăți vasodilatatoare*. I se atribuie, de asemenea, o *ameliorare a reologiei sîngelui*, datorită inhibării funcțiilor plachetare, creșterii elasticității hematiilor, reducerii cantității de fibrinogen și scăderii hiperlipidemiei. *Stimulează metabolismul cerebral*, ceea ce ar contribui la beneficiul terapeutic.

Este recomandat pentru *combaterea tulburărilor de irigație cerebrală*, în *retinopatiile vasculare*, în *tulburările ischemice labirintice și vestibulare*, în arteriopatiile membrelor inferioare. Eficacitatea reală nu a fost bine stabilită. Se administrează oral 300—600 mg de 3 ori/zi sau, în forme retardate, cîte 1 g dimineața și seara (la mese). În manifestările acute de insuficiență vasculară se injectează intramuscular sau intravenos (lent, la bolnavul culcat) 0,3 g de 2—3 ori/zi, sau se introduce în perfuzie intravenoasă 0,3—0,6 g în 500 ml soluție izotonă (în decurs de 4—5 ore).

Ca reacții adverse poate provoca congestia pielii cu eritem și prurit, cefalee, hipotensiune trecătoare. Este contraindicat în insuficiența cardiacă necompensată, în infarctul acut de miocard, în caz de hemoragie cerebrală acută, la bolnavii cu hipotensiune marcată, la ulceroși în perioada evolutivă.

Asociația acid nicotinic — pentifilină (un derivat xantinic), comercializată sub denumirea de *cosaldon*, provoacă modificări favorabile la nivelul *metabolismului cerebral* (crește disponibilul de glucoză și fosfat) și *mărește debitul sanguin în creier*, la nivelul ochiului (coroidă, corp ciliar, retină) și al urechii interne.

Se administrează sub formă de drajeuri (care cuprind 50 mg acid nicotinic și 200 mg pentifilină), cîte 3—6/zi (după mese), sau drajeuri retardate (100 mg acid nicotinic și 400 mg pentifilină), cîte 1—3/zi. Este indicat pentru combaterea tulburărilor *insuficienței cerebrovasculare* sau a tulburărilor oculare și ale urechii interne de cauză vasculară. Eficacitatea este variabilă.

Provoacă uneori reacțiile adverse obișnuite acestei grupe de medicamente: congestia pielii cu senzație de căldură și prurit, hiperaciditate gastrică. Este contraindicat în insuficiența cardiacă necompensată, infarctul acut de miocard și în prezența sîngerărilor acute.

Pentoxifilina *(pentoxiphyline, trental)*, un derivat xantinic, are *proprietăți vasodilatatoare*, crescînd circulația *în membre* și *la nivelul creierului*. De asemenea scade vîscozitatea sîngelui, mărește plasticitatea eritrocitelor și inhibă agregarea plachetelor, *ușurînd microcirculația*. Metabolic *mărește cantitatea de AMP ciclic* (prin inhibarea fosfodiesterazei), ceea ce probabil are consecințe favorabile la nivelul teritoriilor ischemice. Tratamentul prelungit provoacă *scăderea colesterolemiei* și trigliceridemiei, cînd acestea sînt crescute.

Se administrează oral, inițial 200 mg de 3 ori/zi, apoi întreținere cu 100 mg de 3 ori/zi. În cazurile severe se injectează intravenos lent (în 5 minute) 50—200 mg (se începe cu doza mică, pentru a testa reactivita-

tea) sau în perfuzie, 100—300 mg în 250 ml soluție izotonă (introdus în decurs de $1^1/_2$—3 ore). Se poate injecta și intraarterial. Este indicată în bolile vasculospastice și în arteriopatiile obliterante periferice, în tulburările de irigație oculară și ale urechii interne, în tulburările de irigație cerebrală. Eficacitatea este variabilă.

Pentoxifilina este, în general, bine suportată. Provoacă rareori neplăcere epigastrică. Trebuie folosită cu prudență la hipotensivi, iar la bolnavii cu insuficiență cardiacă administrarea parenterală este contraindicată. În insuficiența renală se reduc dozele. Asocierea cu antihipertensive face uneori necesară micșorarea dozelor acestora. La diabetici, pentoxifilina poate crește efectul hipoglicemiant al insulinei și sulfamidelor.

Papaverina, alcaloid din opiu cu structură izochinolinică, *crește moderat circulația în creier* și provoacă o *stimulare a metabolismului neuronal;* are de asemenea o acțiune slabă și trecătoare de activare a circulației în rinichi. Efectul se menține circa 2 ore după administrarea orală și 40 respectiv 20 minute după administrarea intramusculară și intravenoasă. Vasodilatația se datorește relaxării directe a musculaturii vasculare.

Papaverina are *proprietăți antispastice musculotrope* — combate spasmul intestinal, biliar, uretro-vezical — dar eficacitatea în condiții clinice este slabă.

Asupra inimii are acțiune stimulantă, provocînd tahicardie și creșterea debitului cardiac.

Se administrează oral, cîte 100 mg de 2—5 ori/zi, în injecții intramusculare sau în perfuzie intravenoasă, cîte 40 mg de 1—3 ori/zi. Este folosită în tulburările circulatorii cerebrale și periferice, dar *eficacitatea* este *îndoielnică*.

Este în general bine suportată. Injectarea intravenoasă poate fi însă cauză de hipotensiune, tahicardie, aritmii, deprimarea conducerii atrioventriculare și intraventriculare. Nu se asociază cu medicamente stimulante beta-adrenergice.

Ciclandelatul *(cyclandelat, cyclospasmol)* are proprietăți vasodilatatoare musculotrope, asemănătoare papaverinei. Se administrează oral, 100—200 mg de 4 ori/zi. Opiniile privind eficacitatea terapeutică în combaterea tulburărilor circulatorii cerebrale și periferice sînt împărțite.

Naftidrofurilul *(naftidrofuryl, dusodril, praxilene)* este un compus înrudit cu anestezicele locale cu structură esterică. Provoacă *vasodilatație* și mărește debitul sanguin *în mușchi și creier. Favorizează metabolismul* aerob în mușchii supuși efortului, crește rezervele energetice și diminuează lactații în condiții de ischemie.

Se administrează oral, 100 mg de 2—3 ori/zi, la mese, în injecții intramusculare sau intravenoase (lent) 40 mg de 1—2 ori/zi sau în perfuzie intravenoasă, 200—400 mg (în 500 ml soluție izotonă).

Este indicat în arteriopatii obliterante periferice, sindromul Raynaud, tulburări de irigație cerebrală, tulburări circulatorii retiniene, tulburări ischemice cohleovestibulare. Eficacitatea este variabilă.

Este în general bine suportat. Pentru calea orală s-au semnalat, rareori, fenomene de iritație gastrică. Injecția intravenoasă rapidă, sau de doze prea mari, poate fi cauză de hipotensiune și lipotimie. Este contraindicat

la bolnavii cu infarct acut de miocard, insuficiență cardiacă necompensată, hemoragii acute, hipotensiune arterială. Introducerea intravenoasă trebuie evitată în prezența tulburărilor de conducere grave. Este necesară prudență în asocierea cu antiaritmice și blocante beta-adrenergice, în condițiile administrării parenterale.

Vincamina *(devincan)*, alcaloid din *Vinca minor*, întrucîtva înrudit structural cu alcaloizii din secara cornută și alcaloizii din *Rauwolfia*, este un vasodilatator musculotrop. Efectul se menține circa 1 oră după administrarea orală, 30 de minute după injectarea intramusculară și 15 minute după oprirea perfuziei intravenoase. *Crește circulația cerebrală*, așa cum o dovedesc studii efectuate la om, folosind circulografia izotopică, arteriografia, angiografia retiniană în fluorescență. La bolnavii cu insuficiență cerebrovasculară cronică, debitmetria cu xenon radioactiv arată o creștere a fluxului sanguin cerebral sub influența vincaminei. *Metabolismul neuronal este stimulat*, cu creșterea consumului de oxigen și diminuarea raportului lactat/piruvat.

Vincamina se administrează oral, 20 mg de 2—3 ori/zi, în injecții intramusculare, 10—30 mg/zi, sau în perfuzie intravenoasă lentă, 30—60 mg/zi (în 125—250 ml soluție izotonă). Clinic au fost descrise rezultate bune în *tulburările psihocomportamentale ale bătrînilor* cu ateroscleroză cerebrală. Vincamina a fost propusă și pentru tratamentul accidentelor cerebrovasculare ischemice ale traumatismelor craniene recente și sindromului postcomoțional, ca și al tulburărilor retiniene și cohleovestibulare de natură ischemică; eficacitatea în aceste indicații este incertă.

Vincamina trebuie folosită cu prudență în prezența tulburărilor de ritm cardiac și la bolnavii cu sechele de infarct miocardic (se controlează electrocardiograma). Este contraindicată la bolnavii cu tumori cerebrale și hipertensiune intracraniană. Nu se administrează la femeile însărcinate.

Vinpocetina *(cavinton)*, un derivat de vincamină, dilată vasele și crește circulația în creier, inhibă agregarea plachetară, favorizează utilizarea oxigenului și ameliorează metabolismul neuronal.

Se administrează oral, 5—10 mg de 3 ori/zi, sau în perfuzie intravenoasă, 10 mg de 3 ori/zi (în cazurile acute). Este indicată în tulburările cerebrale, retiniene și ale urechii interne, de natură ischemică.

Provoacă rareori hipotensiune și tahicardie. Este contraindicată în timpul sarcinii. Nu se amestecă și nu se asociază cu heparina.

CÎTEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

Acid nicotinic — *comprimate* conținînd acid nicotinic 100 mg (flacon cu 40 bucăți).

Papaverină — *comprimate* conținînd papaverină hcl. 100 mg (flacon cu 30 bucăți); *fiole* a 1 ml soluție apoasă injectabilă conținînd papaverină hcl. 40 mg (cutie cu 10 bucăți).

Tolazolin — *comprimate* conținînd tolazolină hcl. 25 mg (cutie cu 40 bucăți); *fiole* a 1 ml soluție apoasă injectabilă conținînd tolazolină hcl. 10 mg (cutie cu 10 bucăți).

Vincamină — *drajeuri* conținînd vincamină 10 mg (flacon cu 20 bucăți); *fiole* a 1 ml soluție injectabilă conținînd vincamină 10 mg (cutie cu 5 și 100 bucăți).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

COFFMAN J. D. — Vasodilator drugs in peripheral vascular disease, *Amer. J. Hosp. Pharm.*, 1975, *32*, 1 276; FAUCON G., OLLANGIER O. — Vasodilatateurs, în „Pharmacologie clinique" (sub red. *Giroud J. P.*), vol. 1, Exp. Sci. Franç., Paris, 1978, p. 487—510; MÖRL H. — Zur Anwendung von Vasodilatatoren bei der arteriellen Verschlusskrankheit, *Vasa*, 1974, *3*, 287; STERMAN-MARINCHESCU C. — Vasodilatatoare în ischemiile cerebrale, *Neurol. Psihiat. Neurochir.*, 1981, 2, 111; WESTLING H. — Effect of vasodilator drugs in occlusive vascular disease, *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1973, *31*, suppl. 207.

14. DIURETICELE

Diureticele sînt substanțe care *stimulează procesul de formare a urinei*. În această categorie sînt încadrate obișnuit medicamentele care determină eliminarea unei urini abundente, bogate în sare — *diuretice saluretice* — larg folosite pentru eliminarea excesului de sare și apă în stările edematoase. Ele acționează predominant la nivelul rinichiului.

Creșterea cantității de urină se poate realiza și prin acțiuni extrarenale. Astfel, *apa* — ingerată în cantități mari — determină inhibarea secreției hormonului antidiuretic, provocînd eliminarea sporită de urină diluată. Această *diureză apoasă* este utilă pentru prevenirea calculozei renale, ca și în caz de iritație a căilor urinare. *Albumina*, injectată intravenos la bolnavii cu hipoproteinemie, poate mobiliza edemele datorită măririi presiunii oncotice a plasmei; utilizarea pentru acest efect este uneori avantajoasă în edemele prin sindrom nefrotic sau la cirotici. *Tonicardiacele* cresc diureza la bolnavii cu insuficiență cardiacă, consecutiv modificărilor hemodinamice favorabile care urmează acțiunii inotrope. *Dopamina* și *dobutamina* pot de asemenea mări diureza, datorită stimulării contracției miocardice, cu creșterea debitului cardiac și ameliorarea aprovizionării rinichiului cu sînge. Aceste substanțe nu sînt obișnuit prezentate printre diuretice.

Acțiunea diureticelor saluretice se datorește, în principal, *modificării funcției renale*. Deoarece rinichiul reglează volumul, osmolaritatea și compoziția ionică a lichidului extracelular, perturbarea funcției sale implică modificarea parametrilor de volum și compoziție a lichidelor organismului. Aceasta poate avea consecințe favorabile terapeutic, atunci cînd deplasarea se face de la o stare de dezechilibru către echilibrul homeostatic, cum este cazul cînd diureticele se folosesc pentru *tratamentul edemelor*. Uneori, însă, forțarea diurezei, cu eliminarea unei urini de compoziție diferită de aceea a lichidului extracelular, poate determina *dezechilibrarea balanței hidroelectrolitice și/sau acido-bazice*, ceea ce autolimitează efectul diuretic și generează reacții adverse.

Cea mai mare parte a diureticelor își datoresc efectul *inhibării reabsorbției tubulare a clorurii de sodiu*. Ele interferă, direct sau indirect, cu mecanismele de transport activ al ionilor de sodiu și clor din urina con-

ținută în lumenul nefronilor, prin celulele tubulare, către spațiul peritubular. Avînd în vedere valoarea mare a procesului de reabsorbție, modificări mici ale acestuia vor afecta considerabil volumul și compoziția urinei.

La nivelul *tubului contort proximal* se reabsorb circa 70% din cantitatea totală de ioni de sodiu filtrați glomerular. Aici ionii de sodiu trec prin difuziune în interiorul celulelor tubulare, de unde sînt pompați activ în lichidul interstițial. Odată cu cationii de sodiu se reabsorb pasiv anioni de clor, în cantitate echivalentă electrochimic. De asemenea, împreună cu sarea trece din urină în interstițiu cantitatea echivalentă osmotic de molecule de apă. Această *reabsorbție izoosmotică* face ca urina, care ajunge în porțiunea incipientă a ansei Henlé, să fie izoosmotică cu plasma.

În *porțiunea ascendentă a ansei Henlé* se reabsorb activ ionii de clor, cei de sodiu urmîndu-i pasiv. Prin acest proces se reabsoarbe circa 25% din sarea filtrată glomerular. În mod caracteristic membrana celulelor tubulare, la acest nivel, este *puțin permeabilă pentru apă. Sarea reabsorbită* în segmentul medular, adică în prima parte a porțiunii ascendente a ansei Henlé, se *concentrează în interstițiul medular*, creînd un gradient osmolar corticopapilar. De asemenea, ea pătrunde în porțiunea descendentă, paralelă, a ansei Henlé. În consecință, urina izotonă, de la începutul ansei, se concentrează progresiv către vîrful acesteia, apoi se diluează progresiv. În segmentul cortical terminal al ansei Henlé, sarea continuînd să treacă în interstițiu cu un minus de apă, urina devine hipotonă. Acest *segment de diluție* asigură diluarea urinei.

O proporție mică de *ioni de sodiu* — circa 5% — *se reabsorb din tubul contort distal*. Simultan cu reabsorbția sodiului, la acest nivel se produce o *secreție de ioni de hidrogen și ioni de potasiu*. Procesul de secreție al ionilor de potasiu în tubul distal este cu atît mai activ cu cît disponibilul de clorură de sodiu, ajunsă la acest nivel, este mai mare. Reabsorbția distală a sodiului și secreția concomitentă de ioni de hidrogen și ioni de potasiu sînt controlate stimulator de *aldosteron*, hormon mineral corticoid care favorizează reținerea de sare și pierderea de potasiu și de valențe acide.

Ionii de hidrogen sînt secretați în urină, concomitent cu reabsorbția ionilor de sodiu, și în tubul contort proximal. Aici formarea ionilor de hidrogen în celule este dependentă de *carboanhidrază*. Sub influența acestei enzime apa și bioxidul de carbon se combină repede, acidul carbonic rezultat disociind ioni de hidrogen. Ionii de hidrogen ajunși în urină se combină cu ionii bicarbonat, formînd acid carbonic, care se desface în bioxid de carbon (reabsorbit prin difuziune) și apă. Cînd bicarbonatul a fost consumat, ionii de hidrogen se combină cu ionii fosfat și, la epuizarea acestora, cu amoniacul format în celulele tubulare și difuzat în urină; amoniul rezultat se elimină prin urină. În acest fel este posibilă reabsorbția și conservarea în lichidul celular a ionilor de sodiu, sub formă de bicarbonat, cu rol important în reglarea echilibrului acido-bazic.

În tubii *colectori* are loc *concentrarea urinei*, posibilă datorită gradientului osmolar, creat de reabsorbția sării fără apă în segmentul medular al porțiunii ascendente a ansei Henlé. Procesul de concentrare este controlat de hormonul antidiuretic — *vasopresina*. În condiții de des-

hidratare, acest hormon secretat de retrohipofiză, permeabilizează membrana tubilor colectori la apă. Apa trece înspre interstițiul încărcat cu sare, urina concentrîndu-se.

Diureticele folosite terapeutic pot inhiba diferitele modalități de reabsorbție a ionilor de sodiu și clor. Astfel, *diureticele foarte active — furosemidul, acidul etacrinic* — diminuează reabsorbția clorurii de sodiu

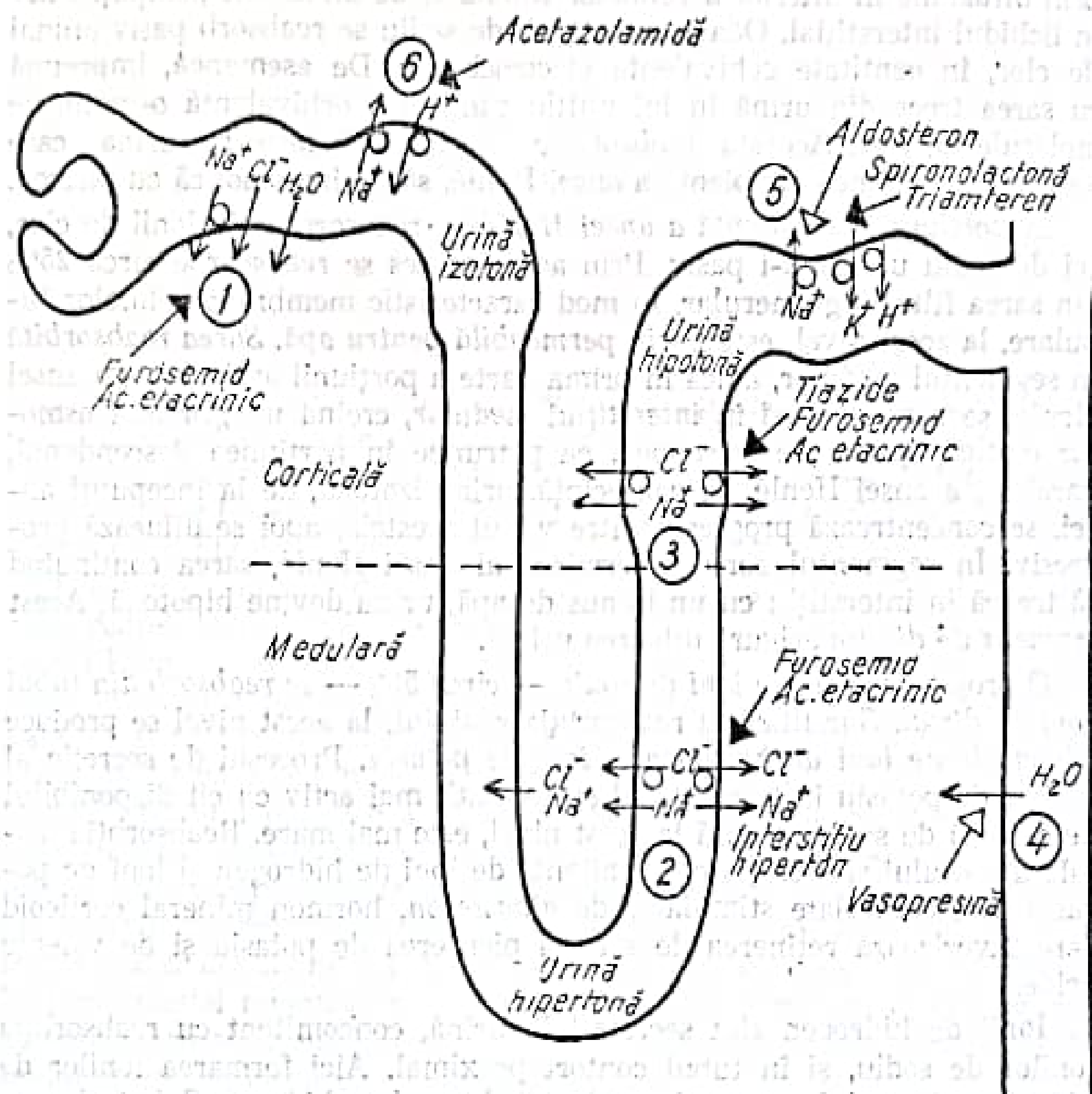


Fig. 50. — Reabsorbția tubulară a ionilor de sodiu și clor, controlul hormonal (vasopresină, aldosteron) și inhibarea prin diuretice:

1 — reabsorbția izoosmotică în tubul contort proximal, inhibată de furosemid și acidul etacrinic; 2 — reabsorbția de sare fără apă în segmentul medular al ansei Henlé ascendente, inhibată de furosemid și acidul etacrinic; 3 — reabsorbția de sare fără apă în segmentul cortical (de diluție) al ansei Henlé ascendente, inhibată de tiazide, furosemid și acidul etacrinic; 4 — reabsorbția apei fără sare din tubii colectori, stimulată de vasopresină (hormon antidiuretic); 5 — reabsorbția Na^+ în tubul contort distal, concomitent cu secreția de K^+ și H^+, stimulată de aldosteron și inhibată de spironolactonă și triamteren; 6 — reabsorbția Na^+ în tubul contort proximal, cu secreția concomitentă de H^+, dependentă de carboanhidrază — inhibată de acetazolamidă.

pe întreaga porțiune ascendentă a ansei Henlé, împiedicînd atît concentrarea cît și diluarea urinei; de asemenea inhibă parțial reabsorbția izoosmotică a sării. *Diureticele moderat active — hidroclorotiazida* și alte *tiazide* — micșorează reabsorbția sării din segmentul terminal, cortical al

porţiunii ascendente a ansei Henlé, inhibînd procesul de diluţie. Aşa se explică de ce urina eliminată este concentrată.

Furosemidul, acidul etacrinic şi tiazidele *cresc kaliureza*. Secreţia mărită de ioni de potasiu este consecutivă disponibilului ridicat de ioni de sodiu în urina care ajunge în tubul contort distal, ca urmare a inhibării reabsorbţiei în porţiunile nefronului dinaintea acestuia.

Eliminarea ionilor de clor prin urină este de asemenea crescută, uneori mai mult decît eliminarea celor de sodiu. Pierderea anionilor clor corespunde aproximativ sumei principalilor cationi eliminaţi (sodiu şi potasiu).

O grupă aparte de diuretice acţionează ca *antagonişti ai aldosteronului*, fie prin *competiţie* cu acesta, fie prin *acţiune contrară*. Astfel, *spironolactona*, *triamterenul* şi *amiloridul* impiedică reabsorbţia ionilor de sodiu şi secreţia ionilor de potasiu şi hidrogen în tubul distal, determinînd o eliminare crescută de clorură de sodiu prin urină şi reţinerea de potasiu în organism. Efectul saluretic este relativ slab, dar devine evident în condiţii de hiperaldosteronism. Spre deosebire de furosemid şi tiazide, diureticele antialdosteronice *economisesc potasiul*.

Secreţia proximală a ionilor de hidrogen şi reabsorbţia simultană a ionilor de sodiu este interferată de *acetazolamidă* şi de alţi *inhibitori ai carboanhidrazei*. Micşorarea activităţii acestei enzime scade disponibilul de ioni de hidrogen şi, ca o consecinţă indirectă, determină reţinerea sodiului în urină. Sub influenţa inhibitorilor de carboanhidrază se produce o creştere modestă a diurezei, urina devine alcalină şi poate apărea o acidoză metabolică. Este de asemenea stimulată secreţia distală de ioni de potasiu.

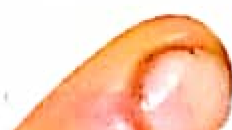
Diureticele osmotice, de felul *manitolului*, filtrează glomerular, dar nu se reabsorb tubular, reţinînd apa prin forţe osmotice şi provocînd o *diureză predominant apoasă*.

Diureticele pot influenţa considerabil *echilibrul apei din organism*. Deoarece urina se formează din plasma care filtrează glomerular, creşterea diurezei tinde să scadă trecător volumul plasmatic, cu hemoconcentraţie, ridicarea valorii hematocritului, creşterea concentraţiei proteinelor plasmatice, respectiv a presiunii coloidosmotice şi scăderea presiunii hidrostatice intravasculare. Aceasta favorizează trecerea lichidelor dinspre interstiţiu înspre plasmă, cu refacerea volemiei, ceea ce permite — în continuare — creşterea diurezei. Aşa se explică *mobilizarea edemelor*.

Diureticele disponibile actualmente, variate ca acţiune şi mecanism de acţiune, unele foarte active, au făcut necesară stabilirea unei metodologii riguroase de *cercetare preclinică şi clinică*.

Studiile efectuate la animalele de laborator, folosind tehnici de *clearance*, micropunctura (care permite colectarea de eşantioane de urină direct din nefron) şi tehnici de *stop-flow* (prin care se obţin eşantioane de urină provenită din diferite porţiuni ale nefronului) furnizează date importante privind locul şi mecanismul de acţiune.

Cercetările de farmacologie umană urmăresc cuantificarea acţiunii diuretice, precizarea locului şi mecanismului de acţiune, stabilirea riscului eventual de reacţii adverse, ca şi determinarea unor parametri farmacocinetici.



Cuantificarea acțiunii diuretice constă în stabilirea *intensității de acțiune*, respectiv a valorii răspunsului maximal, și a *potenței*, adică a gamei de doze eficace. Pentru aceasta se măsoară fie pierderea în greutate și volumul urinei, care arată eliminarea apei, fie răspunsul natriuretic. Furosemidul s-a dovedit un natriuretic foarte activ, natriureza maximală fiind de circa 42 mEq/minut. În cazul tiazidelor, mai puțin active, valoarea natriurezei maximale nu depășește 20 mEq/minut. Pentru diureticele antialdosteronice, valoarea natriurezei maximale este mai mică. Un același diuretic poate avea intensitate de acțiune deosebită referitor la eliminarea sării și la eliminarea apei; de exemplu, tiazidele cresc mult natriureza, dar mai puțin volumul urinei (deoarece inhibă procesul de diluare). Gama dozelor active de furosemid este mult mai largă decît cea a tiazidelor; curba doză-efect este abruptă pentru furosemid și plată pentru tiazide. Potența diferitelor diuretice tiazidice variază între 1 mg (pentru politiazidă) și 500 mg (pentru clorotiazidă), ca unitate de doză, dar intensitatea lor de acțiune este egală.

Măsurarea eliminării de potasiu, clor și bicarbonat, a acidității titrabile, a creatininemiei, a osmolarității urinei furnizează informații importante pentru uzul terapeutic și permit aproximarea mecanismului de acțiune.

Măsurarea raportului Na/K în urină dă informații asupra riscului de dezechilibru al homeostaziei potasiului. Creșterea acestui raport peste valoarea fiziologică sugerează intervenția unui mecanism antialdosteronic.

Mecanismul de acțiune se investighează, îndeosebi, prin urmărirea modificării unor *clearance*-uri sub influența diureticelor. Stabilirea relației între filtrarea glomerulară (măsurată prin *clearance*-ul inulinei și *clearance*-ul creatininei endogene) și eliminarea urinară a apei sau a diferiților ioni, permite aprecierea proporției excretate din filtratul glomerular. Calcularea *valorii procentuale a natriurezei maximale*, relativ la sodiul filtrat, pentru furosemid și acidul etacrinic, de exemplu, arată o proporție de 30%, ceea ce sugerează că aceste diuretice, cu acțiune intensă, interferă și reabsorbția izoosmotică proximală (responsabilă de reabsorbția majorității sodiului).

Capacitatea de diluare și concentrare poate fi evaluată prin măsurarea *producerii apei libere* (fără solviți) de către rinichi. Se consideră că producția apei libere este pozitivă atunci cînd urina este diluată. *Apa liberă pozitivă* exprimă capacitatea de diluare în condiții de hiperhidratare. Ea se calculează scăzînd din volumul urinei valoarea *clearance*-ului osmolar (care se referă la concentrația tuturor solviților activi osmotic). *Apa liberă pozitivă* reprezintă cantitatea de apă distilată care ar trebui adăugată urinei izoosmotice cu plasma, pentru ca aceasta să devină urina hipotonă eliminată după ingestia excesivă de lichide. Producția apei libere este negativă atunci cînd urina este concentrată. *Apa liberă negativă* exprimă capacitatea de concentrare în condiții de hidropenie. Ea reprezintă cantitatea de apă distilată care trebuie scăzută din urina izoosmotică pentru ca aceasta să devină urina hipertonă eliminată după restricția de apă.

Modificarea producției apei libere de către diuretice arată acțiunea la nivelul porțiunii ascendente a ansei Henlé. Tiazidele, furosemidul și acidul etacrinic scad apa liberă pozitivă, adică împiedică procesul de diluare,

acționînd prin inhibarea reabsorbției sării fără apă din segmentul cortical, de diluție. În plus furosemidul și acidul etacrinic scad apa liberă negativă, adică împiedică concentrarea urinei. Aceasta arată inhibarea reabsorbției clorurii de sodiu fără apă, din segmentul medular al ansei Henlé, proces care asigură concentrarea sării în interstițiu, determinantă pentru reabsorbția apei libere din tubii colectori, respectiv pentru concentrare.

Diureticele sînt *indicate* pentru tratamentul edemelor: în insuficiența cardiacă, ciroze, sindromul nefrotic, insuficiența renală cronică, în sarcină. De asemenea pot fi utile în faza precoce a insuficienței renale acute și în unele intoxicații medicamentoase.

În *insuficiența cardiacă* diureticele se asociază, de regulă, medicației tonicardiace. În insuficiența dreaptă efectul este spectaculos, diureza putînd crește pînă la 5 l sau mai mult în 24 ore, cu uscarea edemelor în decurs de cîteva zile. În insuficiența stîngă diureticele pot fi utile chiar în formele incipiente, unde mici creșteri ale diurezei decongestionează plămînii, ușurează starea bolnavilor, le cresc capacitatea de efort și evită dezvoltarea edemului pulmonar. Utilitatea pentru profilaxia și tratamentul dispneei paroxistice nocturne și a edemului pulmonar este evidentă. În edemul pulmonar acut, în afară de tonicardiac, se injectează intravenos furosemid, care acționează intens și rapid. În edemele cardiace refractare, însoțite de hipokaliemie, se recomandă asocierea la tiazide sau furosemid a unui diuretic antialdosteronic. La bolnavii cu sindrom nefrotic și diureză redusă sau cu edeme mari, diureticele pot fi deosebit de utile, deși efectul lor este în general slab. La ciroticii cu ascită și edeme folosirea diureticelor (îndeosebi un diuretic tiazidic în asociație cu spironolactonă sau triamteren) este oportună, cu condiția ca diureza să nu fie forțată excesiv.

Diureticele au *proprietăți antihipertensive,* care sînt probabil consecința pierderii de apă și ioni de sodiu. Efectul antihipertensiv, larg folosit terapeutic, este prezentat în cadrul medicației antihipertensive.

Majoritatea *reacțiilor adverse* produse de diuretice se datoresc eliminării excesive de electroliți și apă. Urina abundentă eliminată, cu o compoziție diferită de aceea a lichidului extracelular, poate determina apariția de dezechilibre ale homeostaziei ionice, acido-bazice și lichidiene. Acestea pot fi evitate, în mare parte, prin folosirea judicioasă a medicației diuretice, eventual prin administrarea intermitentă, atunci cînd tratamentul este prelungit.

Pierderea acută de sodiu poate apărea în urma unei salureze abundente, provocată de diuretice cu acțiune intensă la bolnavii cu regim hiposodat strict. Ea se caracterizează prin somnolență, chiar letargie, hipotensiune, turgor scăzut, natriemie normală, uneori valori crescute ale ureei și creatininei serice. Pentru corectare este necesară liberalizarea dietei, eventual suplimentarea de clorură de sodiu (la nevoie intravenos). *Pierderea cronică de sodiu* prin tratament diuretic prelungit, la bolnavii cu dietă restrictivă, duce la hiponatriemie, cu somnolență și hipotensiune. În acest caz este necesară suplimentarea clorurii de sodiu, în funcție de valoarea deficitului de sodiu. *Hiponatriemia cronică de diluție* poate apărea la cardiacii cu edeme cronice, care beau apă multă, au o diureză apoasă deficitară și sînt tratați cu saluretice (mai ales tiazide). Tratamentul constă



în reducerea aportului de apă (500 ml/zi), întreruperea medicației diuretice, eventual administrarea de manitol și glucocorticoizi.

Pierderea excesivă de ioni de potasiu și hidrogen sub influența tiazidelor, furosemidului sau acidului etacrinic duce la *hipokaliemie și alcaloză*. Aceasta se datorește, în principal, excesului de ioni de sodiu în urina tubulară, cu stimularea consecutivă a secreției de ioni de potasiu și ioni de hidrogen. Ca factor favorizant poate interveni hiperaldosteronismul, secundar reducerii prin diuretice a volumului plasmatic. Hipokaliemia este mai frecventă la începutul tratamentului (cînd răspunsul diuretic este abundent și restricția dietetică severă) și în cazul tratamentului diuretic prelungit. Ea este favorizată de malnutriție (de exemplu la cirotici), diareea cronică și administrarea concomitentă de purgative, de substanțele cu acțiune de tip mineralcorticoid (de exemplu carbenoxolona), de diabet și insuficiența renală. Semnele clinice — slăbiciune musculară, parestezii, hiporeflexie, somnolență, anorexie, greață, constipație, aritmii ectopice, modificări electrocardiografice caracteristice (segment *ST* deprimat, undă *T* aplatizată sau inversată, undă *U* accentuată), mai rar afectarea rinichiului (deficit de concentrare, diminuarea filtrării glomerulare) — apar cînd se produce o scădere a potasiului total din organism. Hipokaliemia este îndeosebi periculoasă la cirotici, unde poate contribui la declanșarea comei hepatice. De asemenea crește toxicitatea cardiacă a digitalicelor (risc de aritmii ectopice severe), favorizează șocul postoperator și accidentele toxice prin curarizante (potențare). Pentru prevenirea sau corectarea deficitului de potasiu este necesară creșterea aportului alimentar de săruri de potasiu (fructe și legume, ca atare sau sub formă de sucuri, ouă). La nevoie se face suplimentare medicamentoasă de clorură de potasiu, care se administrează oral — 2—3 g sau 25—40 mEq/zi — sub formă de comprimate efervescente sau dizolvată în sirop. Clorura de potasiu trebuie ingerată după încetarea efectului diuretic, de preferință în zilele de pauză a medicației diuretice. Uneori este avantajoasă asocierea diureticelor antialdosteronice, care favorizează reținerea de potasiu. Atît sărurile de potasiu cît și diureticele antialdosteronice trebuie evitate la bolnavii cu insuficiență renală, din cauza riscului creșterii excesive a kaliemiei.

Diureticele antialdosteronice pot fi cauză de *hiperkaliemie*. Riscul este mare cînd asemenea diuretice se asociază între ele, cînd se administrează concomitent clorură de potasiu și la bolnavii cu insuficiență renală. Simptomele de hiperkaliemie sînt: slăbiciune, parestezii, hiporeflexie și, în cazurile severe, bradicardie, hipotensiune, chiar fibrilație ventriculară și oprirea inimii; manifestările electrocardiografice caracteristice constau în unde *T* înalte, unde *P* joase, complexe *QRS* largi. Tratamentul se face cu bicarbonat de sodiu, glucoză și insulină, gluconat de calciu; în situațiile extreme se recurge la hemodializă.

Hipocloremia cu alcaloză, care apare uneori sub tratament diuretic, se explică prin pierderea în exces de ioni de clor. Hipocloremia reprezintă un factor de autolimitare a efectului diuretic. Pentru corectare se administrează clorură de amoniu sau clorură de calciu.

Homeostazia calcică poate fi tulburată prin unele diuretice. Astfel tiazidele diminuează calciuria, agravînd manifestările de hiperparatiroidie. Invers, furosemidul, acidul etacrinic și triamterenul cresc eliminarea de

calciu, putînd provoca — mai ales la bătrîni — negativarea balanței calciului.

Deoarece mișcarea lichidiană provocată de diuretice nu este de tip fiziologic, folosirea abuzivă a acestora creează un dezechilibru manifest între cantitatea de apă mobilizată din țesuturi și cea eliminată urinar. Se produce *deshidratare*, cu contracția excesivă a volumului plasmatic, scăderea presiunii arteriale și venoase, tahicardie; filtrarea glomerulară diminuează, azotemia și creatininemia tind să crească. Această *insuficiență renală funcțională* împiedică efectul diuretic și poate agrava starea bolnavilor renali.

În cazul diureticelor osmotice supradozarea provoacă mărirea excesivă a volemiei, cu supraîncărcarea circulației și tulburări hemodinamice consecutive.

Tiazidele, furosemidul, acidul etacrinic *favorizează reținerea acidului uric* în organism, împiedicînd — prin competiție — secreția tubulară a acestui catabolit. Ele pot provoca hiperuricemie, chiar gută (se administrează probenecid sau alopurinol). O altă tulburare metabolică, produsă de tiazide și mai puțin de furosemid, constă în scăderea toleranței la glucoză și *hiperglicemie*, de regulă reversibile. Diabetul latent poate deveni manifest, iar diabetul manifest se agravează. Mecanismul acestui efect nedorit nu este precizat; el a fost pus pe seama inhibării secreției de insulină, favorizării glicogenolizei hepatice și împiedicării utilizării periferice a glucozei. Diureticele antialdosteronice nu au proprietăți hiperglicemiante. În ultimii ani a fost semnalată o tendință de *creștere a lipoproteinelor și colesterolului* din sînge, în condițiile tratamentului îndelungat cu tiazide sau furosemid.

Principalele diuretice saluretice, utilizate actualmente pentru tratamentul edemelor, sînt tiazidele și alți compuși asemănători, furosemidul și acidul etacrinic, spironolactona, triamterenul și alte diuretice antialdosteronice. Aminofilina, care acționează în principal prin creșterea circulației renale, este puțin activă și limitat folosită. Manitolul, care acționează diuretic osmotic, are indicații diferite de cele ale diureticelor saluretice. Diureticele mercuriale, deși foarte active, nu mai sînt practic folosite din cauza toxicității mari și a ineficacității în administrare orală. De asemenea acetazolamida (inhibitor de carboanhidrază) nu mai este utilizată ca diuretic, deoarece efectul este slab, se autolimitează repede și riscul dezechilibrelor electrolitice și acido-bazice este comparativ mare.

14.1. TIAZIDELE ȘI ALTE DIURETICE CU ACȚIUNE DE INTENSITATE MEDIE

Tiazidele, sau mai exact *sulfonamidele benzotiadiazinice*, ca și alte cîteva sulfonamide heterociclice, sînt diuretice cu *acțiune de intensitate moderată, relativ durabilă*. Ele provoacă eliminarea unei urini cu volum mare, *concentrată*, conținînd cantități sporite de ioni de sodiu, clor, potasiu și magneziu, dar relativ săracă în calciu. La dozele mari urina devine alcalină. Efectul se menține 8—24 ore (după compus).

La omul normal, pentru o doză unică maximală, efectul de vîrf se traduce prin creșterea volumului urinei de la 1 ml (valoarea martor) la



3 ml/minut și a natriurezei de la 50 mEq la 150 mEq/l. Creșterea eliminării clorului corespunde aproximativ celei a sodiului. Eliminarea de potasiu se ridică de la 15 mEq la 25 mEq/l, iar cea de bicarbonat de la 1 mEq la 25 mEq/l. Efectul diuretic diminuează mult dacă filtrarea glomerulară este redusă (sub 25 ml/minut).

Tiazidele acționează *inhibînd reabsorbția sodiului din segmentul de diluție al ansei Henlé*, dovadă că scade apa liberă pozitivă. De asemenea *stimulează secreția distală de potasiu*, fenomen pregnant în condiții acute. Dozele mari pot inhiba carboanhidraza, ceea ce explică alcalinizarea urinei.

Diureticele tiazidice și înrudite se absorb repede din intestin, efectul dezvoltîndu-se după circa o oră de la administrarea orală. Se distribuie uniform în spațiul extracelular. Trec prin bariera placentară. Măsura în care se leagă de proteinele plasmatice și timpul de înjumătățire variază cu compusul. Eliminarea se face renal, prin filtrare glomerulară și secreție tubulară proximală, în majoritate sub formă neschimbată. În general, compușii mai puțin solubili — cum sînt ciclopentiazida, clorotiazida și hidroclorotiazida — se elimină relativ repede prin rinichi, efectul menținîndu-se 8—12 ore, pe cînd compușii mai liposolubili — cum sînt politiazida, ciclotiazida, meticlotiazida — se distribuie mai larg în țesuturi, se elimină mai lent și au un efect durabil — circa 24 de ore.

Tiazidele sînt *larg folosite* pentru tratamentul *retenției hidrosaline moderate* din insuficiența cardiacă cronică, ciroză, boli renale cronice. De asemenea sînt indicate ca *antihipertensive*. Alte indicații, mai puțin importante, sînt: diabetul insipid (tiazidele concentrează urina) și hipercalciuria idiopatică, ca și calculoza urinară calcică recurentă (scad eliminarea ionilor de calciu).

Dozele mari sau tratamentul prelungit pot provoca *hipokaliemie*, mai rar alcaloză hipocloremică și hiponatriemie. Alte tulburări metabolice posibile sînt *hiperglicemia, hiperlipoproteinemia* și *hiperuricemia*. *Insuficiența renală și insuficiența hepatică pot fi agravate*, secundar dezechilibrului electrolitic și lichidian. S-au semnalat cîteva cazuri de hipercalcemie cu hipofosfatemie (se face diagnosticul diferențial cu hiperparatiroidismul). La un număr mic de persoane au fost descrise fenomene de intoleranță, manifestate prin erupții cutanate, purpură, fotosensibilizarea, deprimarea hematopoiezei, vasculită necrozantă.

Insuficiența renală gravă, alergia și intoleranța la tiazide, sarcina (s-au semnalat tulburări hematologice la nou-născuți și la mame) sînt contraindicații absolute. Diabetul, hiperuricemia, guta sînt contraindicații relative. Este necesară prudență la bolnavii cu insuficiență renală moderată, la cirotici și la cardiaci (risc de aritmii).

Există un număr mare de diuretice tiazidice și înrudite cu efecte practic similare. Puterea natriuretică este asemănătoare. Diferențele se referă la potență (doza eficace), la durata de acțiune și, în mică măsură, la pierderea de potasiu.

Hidroclorotiazida *(hydrochlorotiazide, esidrex, nefrix)* este diureticul tiazidic cel mai larg folosit. Diureza începe să crească după o oră de la administrarea orală, este maximă la 2—4 ore și se menține *8—12 ore*. Principalii parametri farmacocinetici sînt: disponibilitatea după administrare orală — 71%, proporția de legare de proteinele plasmatice — 64%,

TABELUL LIII

PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE IMPORTANTE ALE PRINCIPALELOR DIURETICE

Diureticul	Acțiune natriuretică (excreție % din sodiul filtrat)	Efectul		Kaliureza	Clearance-uri		Mecanism de acțiune
		începe	durează		apă liberă pozitivă	apă liberă negativă	
Furosemid	15—30%	p.o. 20—60 min	4—6 ore	↑	↓	↓	inhibă reabsorbția Na^+ în porțiunea ascendentă a ansei Henlé și în segmentul de diluție (împiedică concentrarea și diluarea urinii); inhibă parțial reabsorbția izoosmotică în tubul contort proximal (?)
		i.v. 5 min	2—5 ore				
Acid etacrinic		p.o. 30 min	6 ore				
		i.v. 5 min	2 ore				
Hidroclorotiazidă	5—10%	1 oră	12 ore	↑	—	↓	inhibă reabsorbția sodiului în segmentul de diluție
Spironolactonă	funcție de cantitatea de aldosteron, în general efect moderat, lent și durabil			↓	—	—	antagonizează competitiv aldosteronul — împiedică reabsorbția Na^+ prin schimb cu H^+ și K^+ în tubul contort distal
Triamteren	1—3%	2 ore	7—10 ore	↓	—	—	are acțiune contrară aldosteronului — împiedică reabsorbția Na^+ prin schimb cu H^+ și K^+ în tubul contort distal
Amilorid	1—3%	2 ore	24 ore	↓	—	—	

volumul de distribuție — 0,83 l/kg, *clearance*-ul — 4,9 ml/minut și kg, timpul de înjumătățire — 2,5 ore (mai mult în insuficiența cardiacă). Doza utilă este de 25—50 mg de 1—2 ori/zi. Cînd este folosită ca diuretic se administrează la început zilnic, apoi intermitent, cîte 3 zile/săptămînă.

Butizida (*butizide, buthiazide, eunerphan, nefrix*) are proprietăți similare hidroclorotiazidei. Durata efectului este de 8—12 ore. Potența (ca

natriuretic) este de circa 10 ori mai mare decît cea a hidroclorotiazidei, dozele utile fiind mai mici — 5—15 mg/zi, 2—3 zile în fiecare săptămînă.

Ciclopentiazida *(cyclopenthiazide, navidrex)* are efect asemănător, de aceeași durată, dar doza utilă este mai mică — 0,25—1 mg/zi.

Meticlotiazida *(methyclothiazide, enduron, thiazidil)* acționează timp de 12—24 ore. Se administrează în doze de 2,5—10 mg/zi.

Ciclotiazida *(cyclothiazide, anhydron)* și **politiazida** *(polythiazide, renese)* sînt diuretice tiazidice cu efect prelungit — peste 24 de ore. Dozele utile sînt de 1—6 mg/zi.

TABELUL LIV

PRINCIPALELE DIURETICE TIAZIDICE ȘI ÎNRUDITE, DURATA EFECTULUI ȘI DOZELE UZUALE (compușii notați cu asterix(*) nu au structură tiazidică)

Diureticul		Durata efectului (ore)	Doza terapeutică uzuală (pentru efectul diuretic)
Denumirea internațională	Denumire comercială		
Benzothiazide	favone	12—18	50—100 mg odată/zi
Butizide	eunerphan, ufrix	8—12	5—15 mg odată/zi
Chlorothiazide	diurilix, saluric	6—12	500 mg de 2 ori/zi
Chlorthalidone*	hygroton	24	100 mg odată/zi sau la 2 zile
Clopamide*	brinaldix	24	20—60 mg odată/zi
Clorexolone*	flonatril	48	25—100 mg odată/zi sau la 2 zile
Cyclopenthiazide	navidrex	8—12	0,5—1 mg odată/zi
Cyclothiazide	anhydron	24—36	1—6 mg odată/zi
Hydrochlorothiazide	esidrex, nefrix	8—12	25—50 mg odată sau de 2 ori/zi
Hydroflumethiazide	hydrenox, leodrine	18	25—100 mg odată/zi
Methyclothiazide	enduron, tiazidil	12—24	2,5—10 mg odată/zi
Metalazone	zaroxolyn	12—24	5—20 mg odată/zi
Polythiazide	nephril, renèse	24—48	0,5—4 mg odată/zi sau la 2 zile
Quinethazone	aquamox, hydromox	18—24	50—100 mg odată/zi

Clortalidona *(chlorthalidone, hygroton)*, clorexolona *(chlorexolone, flonatril)*, quinetazona *(quinethazone, aquamox, hydromox)*, metolazona *(metolazone, zaroxolyn)* și clopamida *(clopamide, brinaldix)* sînt sulfonamide heterociclice diferite structural de tiazide, dar foarte asemănătoare farmacodinamic cu acestea. Caracteristica lor principală este *durata relativ lungă de acțiune* — 24 de ore sau mai mult — ceea ce este probabil avantajos, mai ales cînd sînt folosite ca antihipertensive.

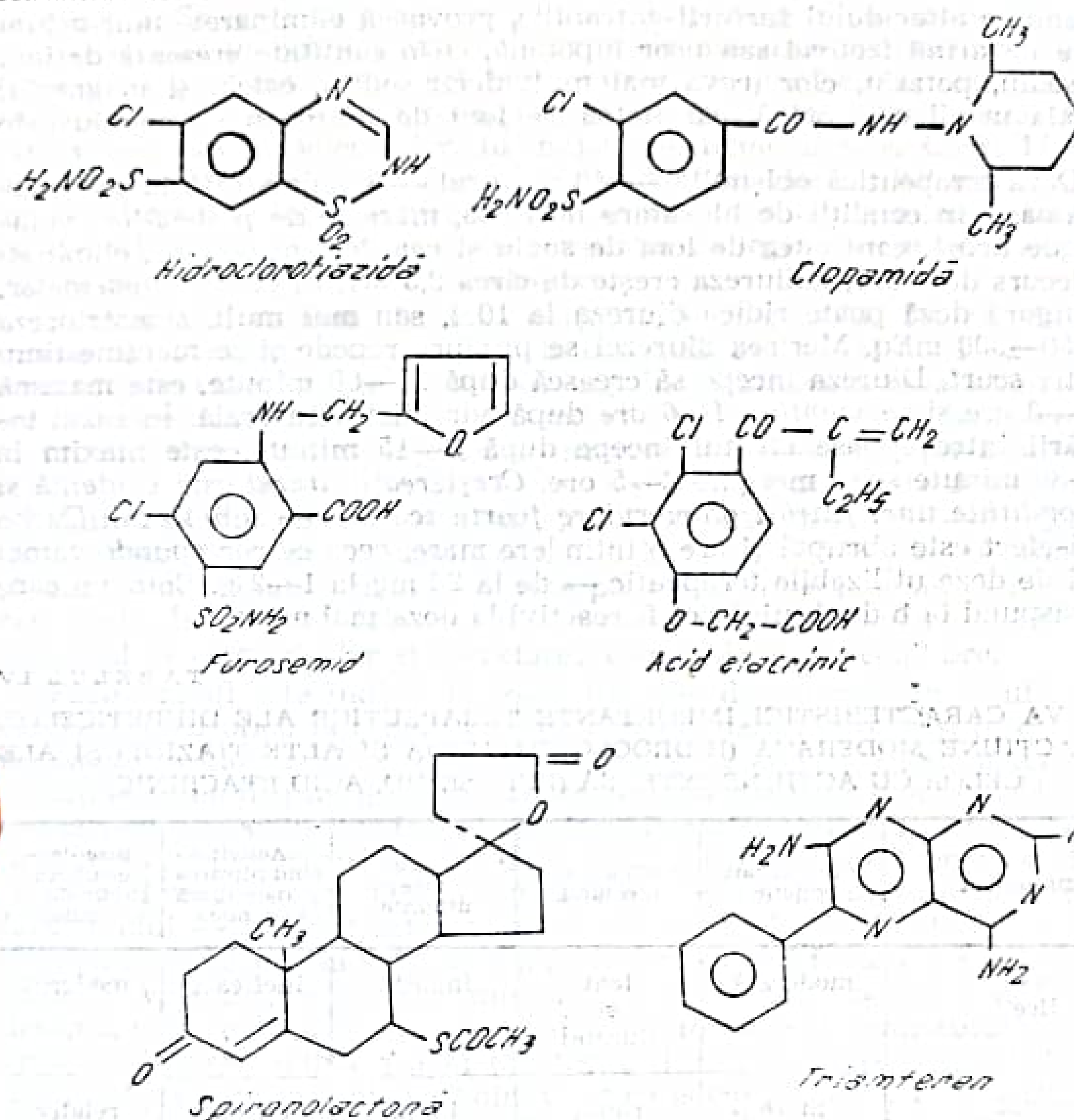


Fig. 51. — Structura chimică a unor medicamente diuretice.

14.2. FUROSEMIDUL, ACIDUL ETACRINIC ȘI ALTE DIURETICE CU ACȚIUNE INTENSĂ

În această grupă sînt cuprinse cîteva medicamente cu structuri chimice variate, care au *efect diuretic intens, rapid* și de *durată relativ scurtă*, într-o *gamă largă de doze*. Ele inhibă reabsorbția clorurii de so-

diu pe o întindere mare a nefronului, interesînd reabsorbția izoosmotică proximală și, mai ales, reabsorbția în întreaga porțiune ascendentă a ansei Henlé, de unde denumirea de *diuretice de ansă*.

Furosemidul *(furosemide, furantril, lasilix, lasix)*, un derivat sulfonamidic al acidului furfuril-antranilic, provoacă eliminarea unui *volum mare de urină izotonă* sau ușor hipotonă, cu o cantitate crescută de ioni de sodiu, potasiu, clor (ceva mai mult decît sodiu), calciu și magneziu; reacția urinii este acidă, cantitatea de ioni de hidrogen și amoniu este mare.

Doza terapeutică obișnuită — 40 mg oral — administrată la persoane sănătoase, în condiții de hidratare normală, mărește de peste 5 ori volumul de urină, cantitatea de ioni de sodiu și cea de ioni de clor, eliminați în decurs de 4 ore; kaliureza crește de circa 2,5 ori. În prezența edemelor, o singură doză poate ridica diureza la 10 l, sau mai mult, și natriureza la 250—500 mEq. Mărirea diurezei se produce repede și se menține timp relativ scurt. Diureza începe să crească după 20—60 minute, este maximă la 2—3 ore și *se menține 4—6 ore* după administrarea orală. În cazul injectării intravenoase efectul începe după 3—15 minute, este maxim la 15—30 minute și se menține 2—5 ore. *Creșterea diurezei* este evidentă și *în condițiile unei filtrări glomerulare foarte scăzute* — sub 15 ml. Curba doză-efect este abruptă și are o întindere mare, ceea ce corespunde gamei largi de doze utilizabile terapeutic — de la 20 mg la 1—2 g. Bolnavii care nu răspund la o doză mică pot fi reactivi la doza mai mare.

TABELUL LV

CÎTEVA CARACTERISTICI IMPORTANTE TERAPEUTICE ALE DIURETICELOR CU ACȚIUNE MODERATĂ (HIDROCLOROTIAZIDĂ ȘI ALTE TIAZIDE) ȘI ALE CELOR CU ACȚIUNE INTENSĂ (FUROSEMID, ACID ETACRINIC)

Diureticul	Intensitate acțiune	Cinetica efectului	Gamă doze utilizate	Activitate cînd filtrarea glomerulară este mică	Risc dezechilibru hidroelectrolitic
Diuretice tiazidice	moderată	lent și durabil	îngustă	ineficace	moderat
Furosemid și acid etacrinic	mare	rapid și scurt	largă	eficace	relativ mare

Furosemidul acționează în principal *în porțiunea ascendentă a ansei Henlé*. Se produce inhibarea reabsorbției active de clor și a reabsorbției de sodiu fără apă, în segmentul medular și în cel cortical. Consecutiv este interferat atît procesul de concentrare cît și cel de diluare a urinei, dovadă scăderea apei libere negative în condiții de hidropenie și a apei libere pozitive în condiții de hiperhidratare. În plus este probabilă *inhibarea reabsorbției izoosmotice* a sării în tubul contort proximal, care explică *plafonul înalt al natriurezei maximale* — 15—30% din ionii de sodiu filtrați. Pierderea de potasiu și acidifierea urinei se datoresc stimulării *se-*

creției distale de ioni de potasiu și ioni de hidrogen, prin disponibilul mai mare de sare la acest nivel.

Furosemidul se absoarbe repede din tubul digestiv, cu o disponibilitate medie de 63%. Concentrația sanguină este maximă la circa o oră de la ingestie. Se leagă în proporție de 96% de proteinele plasmatice. Distribuirea se face în lichidul extracelular (molecula acidă, puțin liposolubilă, trece greu prin membrana celulară), într-un volum de 0,11 l/kg. Se elimină repede, predominant renal (74%), prin filtrarea glomerulară și secreția tubulară a moleculelor, în majoritate nemodificate. Circa 1/4 din medicament se elimină prin scaun. *Clearance*-ul este de 2,2 ml/minut și kg, iar timpul de înjumătățire este de aproximativ 50 de minute. La bolnavii cu insuficiență renală scade proporția de legare de proteinele plasmatice și crește timpul de înjumătățire.

Furosemidul se administrează obișnuit pe cale orală. Tratamentul se începe cu 20 mg/zi, crescînd pînă la cel mult 240 mg/zi (în 1—2 prize); doza eficace curentă este de 40—80 mg. În insuficiența renală sînt uneori necesare doze mai mari — 500 mg chiar 1 g/zi. În cazurile grave sau în urgențe diureticul se injectează intravenos, 20—40 mg (în 2 minute), repetînd la nevoie — la fiecare 3 ore — și mărind progresiv doza pînă la cel mult 240 mg; obișnuit sînt suficiente 40—120 mg (în 1—2 injecții). Dozele mari necesare în insuficiența renală trebuie injectate cu prudență și lent (4 mg/minut). Odată ce devine posibil se trece la administrarea pe cale orală. În general, folosirea de doze mari impune controlul debitului urinar și al electroliților și corectarea eventualelor dezechilibre.

Furosemidul este indicat în toate tipurile de edeme: în insuficiența cardiacă, la cirotici, la renali. Este *de ales în edemele grave* și în *cazurile rezistente* la tiazide. Ca și celelalte diuretice de acest tip, este activ și în condițiile unei filtrări glomerulare reduse, în cazurile severe de insuficiență cardiacă și în insuficiența renală. Poate fi util în *insuficiența renală cronică* și în cazuri selecționate de oligurie *în stadiul precoce al insuficienței renale acute*. O altă indicație este *edemul pulmonar acut*, unde furosemidul — injectat intravenos — contribuie la îmbunătățirea condiției hemodinamice și la degajarea plămînilor; efectul favorabil se datorește scăderii volemiei, respectiv micșorării întoarcerii venoase la inima dreaptă, ceea ce duce la diminuarea debitului-bătaie al ventriculului drept. Prin mobilizarea activă a apei din țesuturi, diureticul poate contribui la îmbunătățirea stării clinice a bolnavilor cu edem cerebral. În *intoxicațiile acute medicamentoase* se recomandă furosemidul pentru a crește eliminarea toxicului.

Diureticul poate produce *dezechilibre la nivelul electroliților, apei și al balanței acido-bazice. Riscul* este *mai mare* decît pentru tiazide, considerînd acțiunea intensă și posibilitatea folosirii de doze mari. Se pot produce: deficit de sodiu marcat, hipokaliemie fără sau cu alcaloză (mai frecventă la cirotici și la cardiaci). Tratamentul prelungit cu doze mari, sau însoțit de o dietă prea strictă, poate determina deshidratare și hiperazotemie. Alte reacții adverse, independente de acțiunea diuretică, sînt hiperuricemia (relativ frecventă, dar foarte rar cauză de gută), hiperglicemia și agravarea diabetului (riscul este mai mic decît pentru tiazide), hiperlipoproteinemia, tulburările digestive (rar). S-au semnalat cazuri rare de

nefrită interstițială (probabil alergică), erupții cutanate (foarte rar erupții buloase), leucopenie, trombocitopenie. O complicație de excepție, dar severă, este *surditatea*, trecătoare sau definitivă; riscul este crescut pentru dozele mari, administrate la bolnavii cu insuficiență renală.

Furosemidul trebuie folosit cu grijă, mai ales cînd se administrează doze mari sau în prezența unor factori de risc. Este necesar controlul electroliților, ureei și creatininei în ser, trebuie urmărite semnele de depleție de volum. Hipokaliemia, stările de hipovolemie sau deshidratare, ciroza decompensată în stadiu precomatos, intoxicația digitalică reprezintă contraindicații. Utilizarea în insuficiența cardiacă gravă, la diabetici, la gutoși, în prezența unui obstacol pe căile urinare și în primul trimestru de sarcină impune prudență.

Furosemidul *nu trebuie asociat cu antibioticele aminoglicozidice* (risc crescut de oto- și nefrotoxicitate) și cu *cefaloridina* (risc de nefrotoxicitate). Indometacina poate inhiba efectul diuretic. Bolnavii care primesc preparate de litiu trebuie supravegheați, deoarece sub influența diureticului litemia poate crește. Furosemidul nu se amestecă cu alte medicamente în aceeași seringă (poate precipita prin acidifierea soluției).

Bumetanida *(bumetanide, burinex, lixil)* este o sulfonamidă heterociclică, asemănătoare clinic și farmacodinamic cu furosemidul. Are aceeași intensitate și durată de acțiune, dar potența este mai mare, doza utilă fiind de 1—3 mg/zi oral sau 0,5—5 mg/zi intravenos.

Acidul etacrinic *(etacrynic acid, edecrin)*, un derivat de acid ariloxiacetic fără asemănare structurală cu furosemidul, are *proprietăți farmacologice similare* acestuia. Acțiunea diuretică este intensă și de scurtă durată, fiind prezentă chiar pentru o filtrare glomerulară redusă. Gama dozelor active este mare. Creșterea diurezei se datorește, în principal, inhibării reabsorbției sării fără apă din porțiunea ascendentă a ansei Henlé.

Acidul etacrinic se absoarbe repede și total din tubul digestiv. Se leagă în proporție mare (90%) de proteinele plasmatice. Timpul de înjumătățire plasmatic este de 30—60 minute. Este în parte metabolizat. Se elimină prin urină (circa 2/3) și prin bilă restul de 1/3.

Se administrează oral, începînd cu 50 mg și crescînd progresiv pînă la obținerea efectului dorit, în general fără a depăși 150 mg/zi (în 2 prize); tratamentul de întreținere, folosind obișnuit doze mai mici, se face intermitent — 50—100 mg odată la 2 zile sau 2—4 zile/săptămînă. În urgențe — de exemplu în edemul pulmonar acut — se injectează intravenos edecrinat de sodiu 50 mg (0,5—1 mg/kg).

Acidul etacrinic are aceleași indicații ca furosemidul.

Reacțiile adverse sînt asemănătoare celor provocate de furosemid, dar tulburările digestive — anorexie, jenă sau dureri abdominale, disfagie, greață, vomă, diaree, chiar hemoragii intestinale — sînt mai frecvente și uneori severe. Datorită acțiunii intense, riscul dezechilibrelor hidroelectrolitice este relativ mare, inclusiv deficitul acut de sare și contracția volumului plasmatic cu hipotensiune. Acidul etacrinic provoacă rareori surditate trecătoare sau definitivă; nu se asociază cu alte medicamente potențial ototoxice (de exemplu antibiotice aminoglicozidice). Ca și pentru furosemid, folosirea în timpul sarcinii trebuie evitată.

14.3. SPIRONOLACTONA, TRIAMTERENUL ȘI ALTE DIURETICE ANTIALDOSTERONICE

Diureticele din această grupă antagonizează prin competiție acțiunea aldosteronului la nivelul tubului distal sau au acțiune contrară hormonului mineralcorticoid. *Efectul diuretic* este util în caz de *edeme cu hiperaldosteronism secundar*. Spre deosebire de tiazide și furosemid, favorizează reținerea potasiului în organism, de unde denumirea de *diuretice care economisesc potasiul*.

Spironolactona *(spironolactone, aldactone)* este un compus 17-spirolactosteroidic, înrudit chimic cu aldosteronul.

Are acțiune diuretică relativ slabă, natriureza reprezentînd sub 5‰ din filtratul glomerular. Crește eliminarea apei și a clorurii de sodiu. Cantitatea de ioni de potasiu, ioni de hidrogen și ioni de amoniu din urină scade; aciditatea titrabilă este mică, urina este alcalină și conține un plus de bicarbonați. Efectul se instalează lent și este durabil; răspunsul este maxim după 3—4 zile de tratament și se menține 2—3 zile după oprirea acestuia.

Spironolactona acționează ca *antagonist competitiv al aldosteronului* la nivelul receptorilor specifici din celulele tubulare distale. Consecutiv este împiedicată acțiunea mineralcorticoidului, de stimulare a reabsorbției ionilor de sodiu și a secreției de ioni de potasiu și ioni de hidrogen. În mod caracteristic *crește raportul* Na^+/K^+ în urină, expresie a eliminării crescute a sodiului și a reținerii potasiului în organism. Efectul diuretic este condiționat de prezența aldosteronului, iar intensitatea sa depinde de concentrația hormonului.

Spironolactona, în forma microcristalină utilizată, se absoarbe relativ bine din intestin. Timpul de înjumătățire plasmatic este de 14—24 de ore. Este metabolizată în majoritate în ficat. Parte din metaboliți — canrenona, acidul canrenoic — sînt activi.

Spironolactona se administrează oral, la început 10—50 mg de 4 ori/zi, apoi ca tratament de întreținere, 10—25 mg de 1—4 ori/zi (individualizat).

Indicația principală o reprezintă edemele cu hiperaldosteronism secundar rezistente la alte diuretice (tiazide, furosemid), la cardiaci, dar mai ales la cirotici și în sindromul nefrotic. În aceste condiții spironolactona, asociată hidroclorotiazidei sau furosemidului, provoacă *creșterea diurezei* și *corectează tendința la hipokaliemie* (există preparate care asociază, în același comprimat, un diuretic tiazidic și spironolactona). Hiperaldosteronismul primar, cînd intervenția chirurgicală nu este posibilă, este o altă indicație. S-au semnalat rezultate bune și în diferite situații clinice cînd este necesară creșterea cantității de potasiu din organism: paralizie familială, miastenie gravă, ileus cu hipokaliemie, aritmii ectopice cu hipokaliemie.

Ca efecte nedorite poate provoca *creșterea potasemiei*, periculoasă la bolnavii cu insuficiență renală, ca și scăderea natriemiei (mai ales la cirotici). Alte reacții adverse rare sînt: ginecomastie (la dozele mari), impotență sexuală la bărbați și tulburări menstruale la femei, greață și alte tulburări digestive, somnolență, erupții cutanate. Este contraindicată la

bolnavii cu hiperkaliemie. Nu se asociază cu săruri de potasiu, triamteren și amilorid (alți antagoniști ai aldosteronului). Insuficiența renală acută și insuficiența hepatică gravă sînt alte contraindicații. Este necesară prudență în insuficiența renală cronică, la diabetici, în prezența acidozei — situații în care riscul hiperkaliemiei este crescut; de asemenea, spironolactona trebuie folosită cu prudență, în doze mici, la cirotici.

Canrenona *(canrenone, phanurane)*, un metabolit activ al spironolactonei, are același efect diuretic și o potență similară. Se administrează oral. Are aceleași indicații și contraindicații.

Canrenoatul de potasiu *(canrenoate potasium, aldactone pro injectione, aldadiene, soludactone)* are proprietăți similare spironolactonei, dar *poate fi injectat*. Se introduce intravenos, în injecții lente sau în perfuzii, 200—800 mg/zi, fiind util în edemele rezistente, cu hiperaldosteronism secundar, în edemul cerebral posttraumatic sau postoperator, în parezele sau ileusul paralitic prin hiperaldosteronism postoperator. Are aceleași reacții adverse și contraindicații ca spironolactona.

Triamterenul *(triamterene, dyrenium, dytac, teriam)*, un compus pteridinic, are acțiune diuretică asemănătoare spironolactonei. Efectul se instalează în circa 2 ore și se menține 7—10 ore; eficacitatea este maximă după 2—3 zile de tratament.

Ca și spironolactona, triamterenul scade reabsorbția ionilor de sodiu în tubii distali și secundar micșorează secreția concomitentă de ioni de potasiu. Mecanismul este însă diferit: diureticul acționează direct asupra transportului ionic tubular, *antagonizind aldosteronul printr-o acțiune contrară* și nu prin competiție.

Administrat pe cale orală, se absoarbe parțial din intestin, cu o disponibilitate de 30—70%. Se leagă de proteinele plasmatice în jur de 50%. Este epurat predominant prin biotransformare, metaboliții (dintre care unii activi) eliminîndu-se prin rinichi. Timpul de înjumătățire este ceva mai mare de 2 ore.

Triamterenul se administrează oral, la început 100 mg de 3 ori/zi, crescînd eventual pînă la 600 mg/zi; întreținerea efectului necesită obișnuit 100 mg de 2 ori/zi, odată la 2 zile. Este indicat îndeosebi în edemele și ascita ciroticilor și în edemele nefrotice, asociindu-se tiazidelor sau furosemidului, atunci cînd acestea nu mai sînt eficace din cauza hiperaldosteronismului secundar. Există preparate care cuprind, în aceeași formă farmaceutică, un diuretic tiazidic și triamteren.

Ca reacții adverse poate provoca hiperkaliemie (se controlează potasiul în sînge) și — rareori — creșterea azotemiei, greață, vomă, amețeli, crampe musculare, anemie megaloblastică (mai ales la cirotici). Este contraindicat în prezența hiperkaliemiei și în timpul sarcinii. Trebuie folosit cu prudență la bolnavii cu insuficiență renală. Nu se asociază cu alte diuretice care rețin potasiul; în timpul tratamentului cu triamteren nu se administrează clorură de potasiu.

Amiloridul *(amiloride, arumil, midamor, modamide, moduretic)* are proprietăți diuretice asemănătoare spironolactonei și triamterenului. Creșterea diurezei se datorește unei *acțiuni contrare aldosteronului* (ca și pentru triamteren). Efectul se instalează la 2 ore de la administrarea orală și se menține 24 de ore. În cazul administrării repetate efectul este maxim după cîteva zile de tratament.

Se absoarbe parțial din intestin, este epurat prin metabolizare și prin eliminare urinară. Timpul de înjumătățire este de aproximativ 6 ore.

Amiloridul se administrează oral, doza utilă fiind de 5—10 mg pe zi. Este indicat, în asociație cu o tiazidă sau cu furosemid, pentru creșterea efectului diuretic al acestora, în condiții de hiperaldosteronism secundar, și pentru combaterea hipokaliemiei.

Ca reacții adverse au fost semnalate: tulburări gastrointestinale (anorexie, uscăciunea gurii și senzație de sete, greață, vomă, dureri abdominale, constipație sau diaree), slăbiciune, oboseală, hipotensiune ortostatică, parestezii, crampe musculare. Datorită riscului de hiperkaliemie trebuie folosit cu prudență la bolnavii cu insuficiență renală, diabetici, cirotici, în stările de acidoză. Nu se asociază cu spironolactona, triamterenul și sărurile de potasiu. Insuficiența renală gravă și hiperkaliemia contraindică medicamentul. De asemenea nu se administrează la bolnavii cu alergie la amilorid și la acid acetilsalicilic. Folosirea la copii trebuie evitată.

14.4. MANITOLUL ȘI ALTE DIURETICE OSMOTICE

În această grupă sînt cuprinse substanțe care filtrează glomerular și rămîn în urină, unde rețin echivalentul osmotic de apă, provocînd *eliminarea unei cantități mari de apă.* Sarea din urină este ușor crescută, deoarece diminuarea concentrației ionilor de sodiu în lichidul tubular atrage sodiul peritubular către urina diluată.

Manitolul, un polialcool derivat de manoză, injectat intravenos, *crește diureza prin mecanism osmotic.*

Este *indicat pentru prevenirea anuriei,* care poate urma erorilor de transfuzie sanguină, arsurilor, intervențiilor chirurgicale majore, șocului etc. În acest scop se introduc, în perfuzie intravenoasă, 50—200 g substanță, în soluție 5—25%, astfel încît debitul urinar să se mențină în jurul a 100 ml/oră (în condițiile unei hidratări adecvate). Pentru a evita accidente prin supraîncărcare circulatorie la oligurici, se testează în prealabil capacitatea de răspuns a rinichiului, injectînd intravenos, în decurs de 5 minute, o doză-test de 200 mg/kg, adică 140 ml dintr-o soluție 10% pentru un adult de 70 kg; dacă funcția renală este adecvată, volumul urinii trebuie să depășească 30—40 ml/oră în următoarele 2—3 ore.

Medicamentul este util și în *fazele precoce ale insuficienței renale acute* — poate împiedica evoluția ischemiei renale către necroza tubulară acută, probabil ca urmare a creșterii fluxului sanguin prin medulară și a fluxului bogat de urină diluată prin nefron. De asemenea, este avantajos, ca tratament imediat, în *intoxicațiile acute* cu substanțe nefrotoxice, ca și în intoxicațiile acute cu alte substanțe care se elimină prin urină (barbiturice, acid acetilsalicilic).

Manitolul crește osmolaritatea plasmei și *mobilizează* activ *apa din țesuturi* și din alte compartimente lichidiene. Pentru aceasta este *indicat în edemul cerebral,* înaintea intervențiilor pe creier, în criza de *glaucom acut congestiv,* ca și înaintea unor intervenții oftalmologice. Doza utilă este de 1,5—2 g/kg, în soluție 10—25%, introduse în decurs de 30—60 minute.



Manitolul în exces provoacă expansiunea lichidului extracelular, creşterea volemiei şi *supraîncărcare circulatorie*. Presiunea arterială se poate ridica şi funcţia inimii este îngreunată, mergînd pînă la decompensare, cu dezvoltarea edemului pulmonar. De aceea, administrarea se face sub controlul echilibrului hidroelectrolitic. Dacă diureza obţinută este nesatisfăcătoare tratamentul trebuie oprit. Blocajul renal, anuria, insuficienţa cardiacă decompensată constituie contraindicaţii. Dacă diureza indusă este importantă este necesară supravegherea ureei din sînge şi a ionogramei plasmatice, pentru a înlocui eventualele pierderi excesive de apă şi electroliţi. În caz de şoc trebuie completat volumul plasmatic.

Ureea acţionează de asemenea ca diuretic osmotic. Introdusă în perfuzie intravenoasă, 40—80 g (fără a depăşi 1,5 g/kg şi zi), sub formă de soluţie 30% în glucoză 5%, cîte 4 ml/minut, poate fi utilă pentru combaterea de urgenţă a edemului cerebral, continuînd eventual pe cale orală cu 20 g de 2—5 ori/zi. Este folosită şi pentru scăderea presiunii intraoculare în glaucomul acut.

Soluţiile concentrate de uree, introduse intravenos, pot provoca cefalee, greaţă, vomă, confuzie, iar local irită vena şi pot fi cauză de flebită şi tromboză. Administrată oral, ureea are gust neplăcut şi produce la mulţi bolnavi greaţă şi vomă. Este contraindicată în prezenţa insuficienţei hepatice sau renale avansate şi în condiţii de deshidratare. Folosirea la bolnavii cu accidente hemoragice cerebrale impune multă prudenţă.

Izosorbidul *(isosorbide, hydronal, isonal)* este un diuretic osmotic folosit pe cale orală, în doză de 1—1,5 g/kg, pentru reducerea presiunii intracraniene sau intraoculare. Provoacă uneori neplăcere abdominală.

CÎTEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEŞTI

Ederen — *comprimate* conţinînd acetazolamidă 250 mg (cutie cu 20 bucăţi).

Furosemid — *comprimate* conţinînd furosemid 40 mg (cutie cu 12 şi 50 bucăţi); *fiole* a 2 ml soluţie apoasă injectabilă conţinînd furosemid 20 mg (cutie cu 5 bucăţi).

Manitol — *soluţie apoasă perfuzabilă* conţinînd manitol 10% (pungi PVC cu 250 ml şi 500 ml).

Nefrix — *comprimate* conţinînd hidroclorotiazidă 25 mg (flacon cu 40 bucăţi).

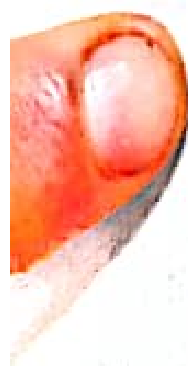
Spironolactonă — *drajeuri* conţinînd spironolactonă micronizată 25 mg (cutie cu 20 şi 100 bucăţi).

Ufrix — *comprimate* conţinînd butizidă 5 mg (flacon cu 30 bucăţi).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ANDERTON J. L., KINDCAID-SMITH — Diuretics, *Drugs*, 1971, *1*, 54 şi 141; BAER J. E., BEYER K. H. — Subcellular pharmacology of natriuretic and potassium — sparing drugs, *Progr. Biochem. Pharmacol.*, 1972, *7*, 59; BULIGESCU L., CANDIORI R. — Diureticele moderne în tratamentul ascitei din ciroza hepatică, *Med. int., (Buc.)*, 1980, *5*, 573; CĂRUNTU M., MIHAIL A. — Noi aspecte ale utilizării spironolactonei şi asociaţiei cu tiabutazidul, *Med. int., (Buc.)*, 1974, *26*, 2, 177;

DAVIES D. L., WILSON G. M. — Diuretics, *Drugs*, 1975, *9*, 178; EDWARDS K. D. G. — Drugs affecting kidney function and metabolism, Progress in biochemical pharmacology, vol. VII, Ed. Karger, Basel, 1972; FESZT GH. — Farmacologia și utilizarea în cardiologie a unor diuretice noi, *Rev. Med. (Tg. Mureș)*, 1973, *19*, 1, 53; GANTT C. L. — Diuretic therapy, ration, *Drug Ther.*, 1972, *6*, 1; HENKEN H. (sub red.) — Diuretics, Handbook of experimental pharmacology, Ed. Springer, Berlin, 1960; JACOBSON H. R., KOKKO J. E. — Diuretics: sites and mechanisms of action, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1976, *16*, 201; LONDON E. J., FORTE L. R. — Cellular mechanisms in renal pharmacology, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1971, *11*, 171; MUDGE G. H. — Drugs affecting renal function, in Goodman and Gilman's „The pharmacological basis of therapeutics", ed. a VI-a, Ed. MacMillan, New York, 1980, p. 885—915; SMITH A. Y. — The action of diuretics: influence of kinetic factors, *Postgrad. Med. J.*, 1975, *5*, suppl. 6, 19; SUKI W. N., EKONYAN G., MARTINEZ-MALDONADO M. — Tubular sites and mechanism of diuretic action, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1973, *13*, 91; TACU V., TUDOR GH. — Diureticele, *Viața med.*, 1973, *20*, 10, 455 și 12, 563; VASILIU I. — Furosemidul — diuretic cu aplicare largă în clinică, *Viața med.*, 1973, *20*, 20, 921; ZOSIN P., VÎLCULESCU C., KAMMER A., HARY I. — Acidul etacrinic în tratamentul sindromului edematos, *Med. int., (Buc.)*, 1973, *25*, 1, 95.



15. ANTIANEMICELE

În grupa medicamentelor antianemice sînt incluse obișnuit *fierul* (și alte metale), *cianocobalamina* și *acidul folic*, factori metabolici substitutivi, care pot corecta specific anemiile feriprive, respectiv anemiile megaloblastice prin deficitul celor 2 vitamine.

15.1. FIERUL ȘI ALTE METALE

15.1.1. FIERUL

Fierul este indispensabil pentru organism. La animalele superioare el intră în constituția *hemoglobinei*, o proteină specializată pentru transportul oxigenului. Cantitatea totală de fier din organismul omului este de 2—4 g (în medie 50 mg/kg la bărbat și 37 mg/kg la femeie).

Economia metabolică a fierului este închisă, metalul fiind recirculat și refolosit în cea mai mare parte. Măduva eritropoietică întrebuințează cîte 25 mg/zi pentru producerea hematiilor; hematiile circulante poartă circa 2,1 g fier, cu un *turnover* de 18 mg/zi. În afară de hemoglobină, fierul este cuprins în mioglobină și cîteva enzime importante, feroporfirinice (catalaze, peroxidaze, citocromi, citocromoxidază) și neporfirinice (flavoproteinoxidaze, oxigenaze). Hematiile îmbătrînite sînt distruse de sistemul reticuloendotelial, cea mai mare parte a fierului fiind returnată măduvei hematopoietice. Există un depozit la nivelul celulelor reticuloendoteliale și hepatice, cuprinzînd 0,25—1 g fier, care constituie o rezervă pentru formele funcționale. Proteina care leagă și depozitează fierul — *feritina* — se găsește ca atare și, în măsură mai mică, sub forma unui agregat denumit *hemosiderină*. Circulația fierului se face prin sînge, legat de o beta$_1$-glicoproteină — *transferina* — care îl cedează unor receptori specifici de pe membrana diferitelor celule.

Fierul se elimină în cantități foarte mici, care sînt recuperate din alimente. Fiziologic se absorb din intestin cantități minime de fier, corespunzător celor eliminate. Rația alimentară obișnuită, pentru o zi, cuprinde

8—20 mg, iar disponibilitatea pentru absorbţie este de 5—37%. Disponibilitatea este crescută prin ingestia de carne (care stimulează secreţia de suc gastric acid) şi de către acidul ascorbic (reduce fierul feric în fier feros, formează complexe uşor absorbabile); alimentele vegetale scad disponibilitatea (îndeosebi prin fosfaţii conţinuţi). Fierul alimentar ajunge

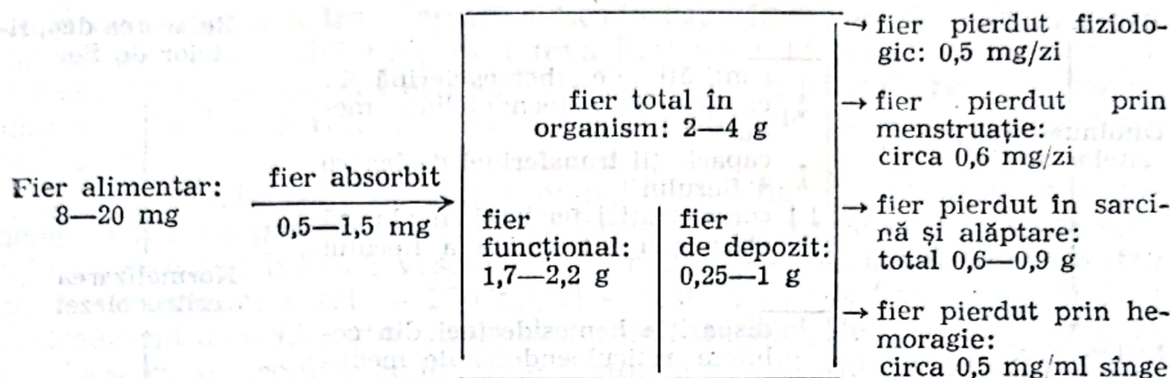


Fig. 52. — Aportul şi pierderile de fier din organism.

în duoden şi în jejunul incipient sub formă anorganică şi sub formă de hem. La acest nivel se absoarbe şi este trecut în sînge prin intervenţia unei proteine transportoare, care reprezintă şi un mecanism de reglare a pătrunderii metalului în organism. Fierul alimentar este, de regulă, suficient pentru nevoile zilnice — 1 mg la bărbatul adult, 1,4 mg la femeie. Aportul alimentar este însă la limită în ultimele luni de sarcină şi la sugari, la care necesarul este de circa 6 mg.

Fierul, administrat oral în cantităţi mari, la adultul sănătos, se absoarbe în proporţie mică, de 6—7%, datorită intervenţiei mecanismului limitativ reprezentat de proteina transportoare din celulele mucoasei duodenojejunale. În caz de deficit de fier, la bolnavii cu *anemie feriprivă*, proporţia de absorbţie a fierului administrat ca medicament creşte la 20—35%, scăzînd apoi progresiv pe măsura corectării deficitului şi ajungînd la proporţia normală după aproximativ o lună de tratament. Administrarea împreună cu alimentele micşorează considerabil absorbţia fierului medicamentos — la 4—10%. Antiacidele gastrice diminuează de asemenea disponibilitatea pentru absorbţie.

Fierul absorbit este transportat de către transferină, fiind cedat în majoritate măduvei hematopoietice, care îl încorporează în hemoglobina eritrocitelor. După *corectarea anemiei*, fierul *reface depozitele* de feritină şi hemosiderină. Pentru fiecare gram de hemoglobină lipsă sînt necesare 150 mg fier, iar pentru completarea depozitelor, încă 400 mg—1 g.

Preparatele complexe de fier, injectate intravenos, ajung în sînge ca atare, crescînd mult sideremia. Concentraţia sanguină scade apoi exponenţial, complexul fiind captat de sistemul reticuloendotelial în ficat şi splină. Aici fierul se desface treptat şi trece în sînge, fiind transportat de către transferină spre măduva hematopoietică. Preparatele injectabile intramuscular urmează aceeaşi cale, fiind captate de sistemul reticuloendotelial, care face fierul disponibil pentru hematopoieză. Fierul începe să ajungă la măduva hematopoietică după 2 zile de la injecţia intravenoasă

și 2—21 de zile după injectarea intramusculară. Preparatele introduse în mușchi pot fi reținute un timp — în parte — la locul injectării. Unele se elimină parțial prin rinichi.

Fierul medicamentos este indicat pentru *tratamentul anemiilor feriprive*, care sînt datorite, de cele mai multe ori, hemoragiei cronice, rareori

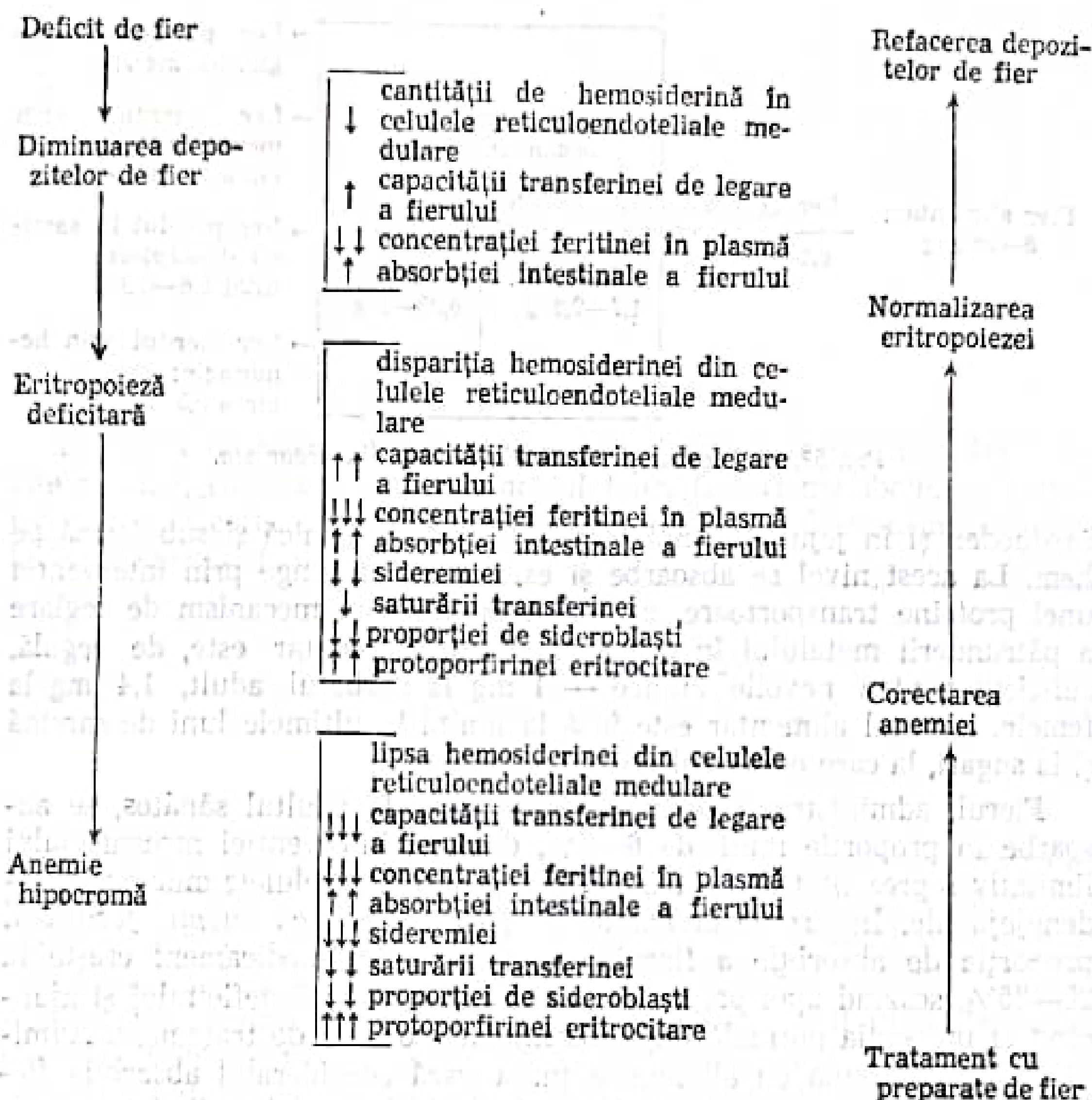


Fig. 53. — Consecințele negativării balanței fierului în stările de deficit de fier și corectarea lor prin tratamentul cu fier (↑ = creștere, ↓ = scădere).

sindroamelor de malabsorbție. Poate fi necesar și la bolnavii cu anemie pernicioasă gravă, tratați cu vitamina B_{12}, la care depozitele de fier se epuizează datorită creșterii marcate a procesului de formare a hematiilor. Profilactic este indicat în ultimele două trimestre de sarcină și la sugari, mai ales la prematuri, cînd nevoia de fier depășește cantitatea cuprinsă în rația alimentară, respectiv în laptele mamei.

Administrarea orală de preparate de fier la bolnavii cu anemie feripriva provoacă, în 2—5 zile, atenuarea simptomelor clinice — astenie, dispnee, edeme, manifestări cutaneo-mucoase. În continuare se reface hemoglobina — concentrația hemoglobinei crește cînd se folosesc doze-terapeutice mari, cu 0,3 g/100 ml în fiecare zi; după două săptămîni valoarea hemoglobinei crește cu 1,5—4 g/100 ml, în funcție de doză (cifrele nu

sînt valabile dacă bolnavul continuă să sîngereze). Producerea de hematii se mărește, ceea ce se traduce printr-o reacție reticulocitară (maximă după 5—10 zile) și prin creșterea hematocritului cu 5—14 unități în două săptămîni. Volumul hematiilor și concentrația lor în hemoglobină se măresc. Odată cu corectarea anemiei începe să crească sideremia, se mărește proporția de saturare a transferinei și scade capacitatea sa de a lega fierul. Continuarea medicației timp de cîteva luni permite refacerea depozitelor de fier: se normalizează cantitatea de feritină din plasmă, reapare hemosiderina în celulele reticuloendoteliale (reacție de culoare în aspiratul medular).

Ca efecte adverse, ingestia compușilor de fier poate provoca fenomene de *iritație gastrointestinală* cu greață, dureri epigastrice, ca și senzație de vertij și bufeuri vasomotorii. Frecvența acestor tulburări pentru dozele terapeutice mari — 200 mg/zi — este de 25% (mai mult dacă se asociază acid ascorbic), dar scade la dozele mai mici, de obicei bine suportate. Deseori se produce constipație (datorită fixării hidrogenului sulfurat, stimulent fiziologic al peristaltismului); scaunul se colorează în brun prin formarea de sulfură de fier. Diareea, însoțită uneori de melenă, semnalează iritația mucoasei intestinale, în condițiile acoperirii nevoii de fier sau al unui sindrom de malabsorbție.

Reacțiile adverse sînt frecvente și uneori grave pentru administrarea parenterală. Pot apărea congestia feței și cefalee (mai ales după injectarea intravenoasă rapidă), greață, vomă, sudorație, febră, dureri generalizate, artralgii tardive, poliadenopatie. Reacțiile anafilactice sînt rare (s-a semnalat un număr mic de cazuri letale). Injecția intramusculară este deseori dureroasă, însoțită uneori de limfadenopatie regională; pielea se poate colora în brun (injectarea se face cu deplasarea pielii). Injecția intravenoasă poate fi cauză de flebită locală.

Intoxicația acută cu fier survine accidental, mai ales la copii care au ingerat un număr mare de drajeuri, confundate cu bomboanele. Simptomele sînt consecința iritației intense a mucoasei gastrointestinale și acțiunii toxice sistemice a fierului, care pătrunde necontrolat în organism, prin mucoasa lezată. În primele ore apar fenomene de gastroenterită acută, cu vomă, diaree sanguinolentă, șoc, dispnee, letargie. În următoarele ore se observă o ameliorare, dar în cazurile grave (sideremie mai mare de 500 mcg/100 ml) se dezvoltă, în continuare, leziuni hepatice, acidoză metabolică și comă. Ca antidot specific se folosește *desferioxamina (desferal)*, un acid polihidroxamic produs de *Streptomyces pilosus*, capabil să cheleze specific fierul, extrăgîndu-l din feritină și transferină (dar nu din hemoglobină, mioglobină și enzimele cu fier). Chelatorul se administrează oral (după o spălătură gastrică cu bicarbonat de sodiu, care face fierul greu absorbabil), pentru chelarea fierului din tubul digestiv și intramuscular sau intravenos (metansulfonatul de desferioxamină, hidrosolubil), în scopul detoxificării sale în organism și eliminării renale.

Injectarea de cantități excesive de fier sau administrarea cronică îndelungată de doze mari pe cale orală provoacă *hemocromatoză*, fierul acumulîndu-se în ficat și pancreas, unde provoacă modificări fibrotice, care evoluează spre ciroză hepatică, fibroză pancreatică și diabet; pielea se colorează în brun. Tratamentul constă în sîngerări repetate — cîte 500 ml (care îndepărtează 200 mg fier săptămînal).

Fierul este contraindicat la bolnavii cu hemocromatoză, hemosideroză și anemie hemolitică. Formele injectabile trebuie evitate la bolnavii cu afecțiuni hepatice sau renale grave.

În terapeutică se folosesc preparate de fier pentru administrare orală și preparate injectabile intramuscular sau intravenos.

Fierul medicamentos se administrează obișnuit pe *cale orală*. Se utilizează *săruri feroase*, care se absorb mai bine și sint mai puțin iritante decit cele ferice. În general, preparatele farmaceutice conțin glucoză sau lactoză și/sau sint drajeifiate, pentru a proteja fierul feros de oxidare in fier feric și pentru a evita colorarea dinților. Drajeurile trebuie să se desfacă în stomac, altfel absorbția poate fi micșorată. Disponibilitatea fierului în diferitele preparate folosite actualmente este aproximativ aceeași; de aceea în dozarea lor trebuie avută în vedere cantitatea de fier conținută în moleculă, ținind seama că proporția absorbită este de circa 30%. Doza optimă terapeutic, pentru adulți, este de 180—200 mg fier pe zi. Doza zilnică se împarte în 3 prize, pentru a evita saturarea procesului de absorbție și transport plasmatic. Administrarea se face pe stomacul gol, cu 1/2 de oră înainte sau cel puțin 3 ore după mese. Pentru a evita reacțiile de iritație gastrointestinală se recomandă administrarea, la început, de doze mici, care se cresc progresiv. Cind situația clinică nu impune urgență este avantajoasă folosirea de doze mai mici — 100 mg/zi — care sint, de regulă, bine suportate. În această situație absorbția poate fi crescută prin asocierea de acid ascorbic (cite 400 mg împreună cu fiecare doză de fier). Durata tratamentului este de 4—6 luni, timp necesar pentru corectarea anemiei și refacerea depozitelor de fier. Dacă singerările continuă în timpul tratamentului, pot fi necesare doze mari, mergind pină la 480 mg fier/zi (în 4 prize), dar acestea sint in general greu suportate. La copii de 3—6 ani se administrează 1/2 din doza adultului, iar la copiii mai mici, 5 mg/kg și zi. În situațiile în care este necesară suplimentarea fierului alimentar la femeile gravide, în scopul profilaxiei deficitului de fier, sint suficiente 15—30 mg/zi.

Sulfatul feros conține fier 20%. Se administrează oral 300 mg—1 gr/zi, în scop curativ, 75—150 mg/zi profilactic (la adult).

Glutamatul feros *(glubifer)* conține fier 21—22%. Dozele utile sint de 300 mg pină la 900 mg/zi curativ, 100—200 mg/zi profilactic.

Gluconatul feros conține fier 12%. Se administrează 800 mg — 1,6 g/zi curativ, 125—250 mg/zi profilactic.

Alte săruri feroase, utilizate în administrare orală, sint: *lactatul* (fier 19%), *succinatul* (fier 35%), *fumaratul* (fier 33%).

În anumite situații este necesară folosirea de *preparate de fier injectabile*. Acestea sint indicate în cazuri excepționale, cind nu este potrivită administrarea orală — deficit de absorbție (de exemplu în sprue), boli inflamatorii ale intestinului, intoleranță pentru fierul oral, bolnavi care nu cooperează. Diagnosticul de carență trebuie să fie cert (hiposideremie, lipsa colorației pentru hemosiderină in măduvă). Se folosesc *complexe coloidale neionizate* (care nu precipită proteinele), injectabile intramuscular sau intravenos. Dezvoltarea efectului în timp decurge la fel ca pentru preparatele orale administrate în doze mari; depozitele de fier se refac

mai repede. Doza necesară se calculează în funcție de valoarea hemoglobinei. Poate fi folosită formula: 4,4×greutatea corporală (kg)×minusul de hemoglobină (g/100 ml)=doza totală (mg fier). În cazul injectării intramusculare se mai adaugă la această cantitate 30%, considerînd reținerea la locul injectării și eliminarea urinară. La femeia însărcinată se adaugă încă 500 mg pentru placentă, fetus și pierderea de sînge la naștere. Se injectează 50—200 mg zilnic sau la 2 zile. Depășirea dozei poate provoca reacții adverse grave și hemosideroză (la nivelul ficatului, splinei și măduvei hematopoietice).

Preparatele injectabile de fier trebuie folosite cu multă prudență, din cauza *riscului de reacții anafilactice* severe, care sînt rare, dar pot fi mortale. Pentru formele injectabile intravenos este necesară testarea prealabilă a sensibilității prin doze mici. Investigarea anamnestică a hipersensibilității este obligatorie. Antecedentele alergice reprezintă o contraindicație absolută.

Dextriferonul *(dextriferron, astrafer, ferrum Hausman intramuscular, fier polimaltozat)* este un complex de hidroxid feric cu dextrină parțial hidrolizată. Unele preparate se injectează intramuscular, altele intravenos. Preparatul românesc se injectează intramuscular profund, dozele recomandate fiind de 50 mg fier (1 ml) în prima zi, apoi cîte 100 mg (o fiolă a 2 ml) la 2—3 zile. Alte preparate pot fi injectate intravenos lent, începînd cu 30—40 mg și crescînd progresiv pînă la 100 mg/zi. Doza totală nu trebuie să depășească 2 g.

Fier dextranul *(imferon)*, un complex de hidroxid feric cu dextran cu moleculă mică, conține 50 mg fier/ml. Se injectează intramuscular profund 50—100 mg, zilnic sau la 2 zile. Provoacă iritație locală. La șobolan, dozele foarte mari, injectate repetat în același loc, pot dezvolta o tumoră sarcomatoasă, dar asemenea reacții nu au fost semnalate la om. Pentru calea intravenoasă se folosește injecția — 500 mg introduse în 5—10 minute (se repetă zilnic sau la două zile, pînă la doza totală); se poate introduce și în perfuzie — intravenoasă doza totală în decurs de 6—8 ore. Pentru a evita reacțiile anafilactice severe se recomandă să se injecteze inițial 1—2 picături, pentru a testa sensibilitatea bolnavului; după injectare bolnavul trebuie supravegheat cîteva ore. Antecedentele alergice contraindică preparatul.

Fier sorbitolul *(jectofer)* este un complex feric cu sorbitol și acid citric. Conține 50 mg fier/ml. Se injectează intramuscular profund (este iritant), 500 mg zilnic sau la 2 zile.

15.1.2. COBALTUL ȘI CUPRUL

Cobaltul, în doze mici, stimulează eritropoieza. La om provoacă reticulocitoză și crește numărul hematiilor. *Clorura cobaltoasă,* administrată oral, în doză de 50—100 mg/zi, poate fi utilă în cazuri rare de anemie normocromă normocitară, la bolnavii cu insuficiență renală gravă. Ca reacții adverse s-au semnalat fenomene de iritație gastrointestinală, rareori gușe și nefrită. Insuficiența cardiacă și anemia pernicioasă reprezintă contraindicații.

Cuprul favorizează folosirea fierului pentru formarea hemoglobinei și producerea hematiilor. Au fost descrise cazuri rare de anemie și granulocitopenie prin carență de cupru, la bolnavii alimentați parenteral, la cei cu *bypass* intestinal și la sugarii malnutriți. În aceste situații se recomandă administrarea de *sulfat de cupru*. Doza terapeutică este de 0,05—0,1 mg/kg și zi. Cantitățile mari provoacă vomă, colici, diaree.

15.2. COBALAMINELE, ACIDUL FOLIC ȘI ALTE VITAMINE CU PROPRIETĂȚI ANTIANEMICE

15.2.1. CIANOCOBALAMINA ȘI HIDROXOCOBALAMINA

Cobalaminele sînt vitamine din complexul B, cunoscute sub denumirea de *vitamină B_{12}*. Ele au structura asemănătoare hemoglobinei, formată dintr-un macroinel porfirinic, centrat pe un atom de cobalt, de care este legată o grupare de tip adenozinic și o grupare cian, pentru *cianocobalamină*, sau hidroxi, pentru *hidroxocobalamină* — cele două forme stabile, folosite ca medicament. Coenzimele active la nivel celular sînt *metilcobalamina* și *5-dezoxiadenozincobalamina*.

Necesarul de vitamină B_{12} la om este de 1—2,5 mcg, iar aportul alimentar (mai ales prin carne) este de 3—5 mcg. În stomac vitamina (*factor extrinsec*) se desface de pe proteinele alimentare sub acțiunea acidului clorhidric și se leagă de o glicoproteină — *factorul intrinsec* — secretată de mucoasa gastrică, cu care formează un complex. Acesta, ajuns în ileon, se fixează de receptori specifici de pe celulele mucoasei, de unde se absoarbe prin intervenția unui mecanism transportor. În sînge, vitamina B_{12} este transportată de o beta-globulină, *transcobalamina II*, care o distribuie la țesuturi, mai ales la hepatocite. Ficatul este principalul loc de depozitare, conținînd 1—10 mg vitamină. Concentrația plasmatică normală este de 200—900 pg/ml. O mică cantitate (3—8 mcg/zi) este secretată biliar și se reabsoarbe intestinal.

Vitamina B_{12} este *esențială pentru replicarea ADN*. Consecutiv ea intervine în creșterea și maturarea celulară, fenomen evident mai ales la nivelul *hematiilor* și altor celule cu proliferare intensă. Această acțiune se exercită prin intermediul folaților activi: cobalamina funcționează ca acceptor de metil, cu formare de metilcobalamină, în reacția de transformare a metiltetrahidrofolatului în tetrahidrofolat. Tetrahidrofolatul, în interreacție cu 5-10-metilentetrahidrofolatul și dihidrofolatul, contribuie la sinteza timidilatului din dezoxiuridilat, reacție majoră în formarea ADN. Cealaltă coenzimă activă — 5-dezoxiadenozilcobalamina — catalizează transformarea L-metilmalonil CoA în succinil CoA. Această reacție, care *permite utilizarea acidului propionic*, este importantă pentru sinteza lipidelor din *teaca de mielină*.

Deficitul de vitamină B_{12} este relativ rar. Cauza principală este lipsa factorului intrinsec, datorită incapacității mucoasei gastrice de a-l produce în *anemia pernicioasă* sau la *bolnavii gastrectomizați*. Mult mai rar intervin: carența alimentară (la cei cu regim vegetarian strict, prelungit), sindroame de malabsorbție la nivelul ileonului (boală celiacă, steatoree

idiopatică, tratamente prelungite cu neomicină, colchicină, metformină, antiepileptice), disbacterii intestinale (în sprue tropical, diverticuli jejunali multipli, fistulă intestinală), absența congenitală de transcobalamină II, interferența reabsorbției intestinale a vitaminei excretate prin bilă. Diagnosticul deficitului de vitamină se face prin dozarea acesteia în plasmă (bolile hepatice pot interfera rezultatul), prin testul Schilling (măsoară absorbția vitaminei din intestin: se administrează oral vitamină B_{12} marcată și se dozează radioactivitatea în urină) și, în direct, prin analiza sucului gastric (aclorhidria rezistentă la histamină și pentagastrină caracterizează anemia pernicioasă).

Avitaminoza B_{12} se manifestă prin *anemie megaloblastică* (pancitopenie, în cazurile severe) și prin *leziuni neurologice* caracteristice: degenerescența mielinei, urmată de scleroză în măduva spinării și în scoarța cerebrală, cu simptome neurologice diverse, mai ales stări spastice. În general, tulburarea hematopoiezei evoluează lent și se manifestă tîrziu. Neuropatia are o evoluție imprevizibilă, uneori cu fenomene bruște, foarte severe. Alte simptome obișnuite se datoresc tulburărilor la nivelul epiteliilor, afectînd îndeosebi mucoasa digestivă — uscăciunea gurii, malabsorbție.

Administrarea de cianocobalamină sau hidroxocobalamină la bolnavii cu anemie pernicioasă sau alte forme de avitaminoză B_{12} provoacă repede o ameliorare clinică și biologică spectaculară. Din primele cîteva zile bolnavii încep să se simtă bine, starea mintală se ameliorează, crește apetitul, se atenuează uscăciunea gurii. *Transformarea normoblastică* a măduvei debutează la 8 ore de la prima injecție și este completă după 2 zile. Sideremia scade datorită producerii de hemoglobină (ceea ce face necesară suplimentarea fierului). După 2—3 zile crește numărul reticulocitelor, reticulocitoza fiind maximă la 4—12 zile. Concomitent crește masa hematiilor și volumul plasmatic. Numărul hematiilor începe să se mărească după dezvoltarea reticulocitozei, ajungînd la normal în 4—8 săptămîni. Trombocitopenia (dacă este prezentă) se corectează în circa 10 zile, iar leucopenia în două săptămîni. Răspunsul hematologic poate fi micșorat și întîrziat în prezența unei infecții active, a bolilor renale, a hipotiroidismului, a cancerului, ca și în cazul abuzului de băuturi alcoolice.

Complicațiile neurologice recente dispar, de regulă, în cîteva săptămîni, dar cele vechi sînt greu influențate, atenuîndu-se după cîteva luni de tratament. Spasticitatea poate fi ireversibilă.

Asocierea de acid folic la tratamentul cu vitamină B_{12} este avantajoasă. Tratamentul anemiilor megaloblastice prin avitaminoză B_{12}, exclusiv cu acid folic, este însă o greșeală; tulburările hematologice sînt corectate, dar evoluția simptomelor neurologice continuă și uneori apar brusc tulburări severe, în condițiile în care deficitul vitaminic specific este mascat.

Preparatele de vitamină B_{12} sînt obișnuit foarte bine suportate. Efectul terapeutic, în formele grave de anemie, poate fi însoțit de scăderea kaliemiei în perioada răspunsului eritrocitar maxim; hipokaliemia trebuie tratată, altfel pot surveni aritmii severe. Administrarea parenterală este, rareori, cauză de reacții alergice, erupții cutanate, excepțional șoc anafilactic. Antecedentele de acest fel impun testarea prealabilă a sensibilității prin injectarea intradermică de doze mici de vitamină.

Cianocobalamina *(cyanocobalamin, vitamină B_{12})* se prezintă în soluție apoasă de culoare roșie. Se injectează intramuscular sau subcutanat (nu intravenos), inițial 100—1 000 mcg zilnic, timp de două săptămîni, apoi 100—1 000 mcg odată pe lună, întreaga viață (la bolnavii cu anemie pernicioasă), controlînd periodic hemograma și nivelul plasmatic al vitaminei B_{12}. Dozele mari au dezavantajul eliminării urinare a unei proporții considerabile de vitamină (pînă la 85%), rămasă în formă liberă. Folosirea unor asemenea doze, de 1 000—5 000 mcg, este rațională — probabil — numai la bolnavii cu un *clearance* renal mic (eliminare redusă) și la hepatici (formarea coenzimelor active este defectuoasă).

Hidroxocobalamina *(hydroxocobalamin)* se injectează intramuscular sau subcutanat. Are avantajul de a se elimina în proporție mai mică prin rinichi (8—50%), menținînd concentrația activă în sînge timp mai îndelungat decît cianocobalamina. Dozele utile sînt aceleași. Pentru tratamentul de întreținere se injectează 100—1 000 mcg, la intervale de 1—3 luni. În cazuri rare se pot forma anticorpi față de complexul hidroxocobalamin-transcobalamină II, preparatul devenind ineficace.

Asociațiile de vitamină B_{12} și extract de antru piloric, care conțin vitamină și factor intrinsec, pot fi administrate oral în anemia pernicioasă. Utilitatea este considerabil limitată de existența sau dezvoltarea de anticorpi anti-factor intrinsec, care fac asemenea preparate ineficace.

Extractele hepatice, injectabile intramuscular, nu mai sînt actualmente recomandabile. Conținutul în vitamina B_{12} este mic și variat. Sînt iritante local și pot determina reacții alergice.

Preparatele polivitaminice care conțin cantități mici de cianocobalamină, administrate la bolnavi cu anemie megaloblastică prin avitaminoză B_{12} nediagnosticată, maschează simptomele, îngreuiază diagnosticul și permit evoluția necontrolată a bolii. În asemenea condiții, preparatele de acest fel reprezintă un pericol.

15.2.2. ACIDUL FOLIC

Acidul folic sau *acidul pteroilglutamic,* o vitamină B, se găsește în natură sub formă de complecși poliglutamici. În organism ajunge prin alimente; sînt bogate îndeosebi vegetalele proaspete, nefierte și carnea; rația zilnică conține 0,05—2 mg, iar necesitatea este de 0,05—0,20 mg. Pteroilpoliglutamații alimentari suferă procese de hidroliză sub influența unor carboxipeptidaze, care desfac resturile de acid glutamic, rezultînd acid pteroilglutamic, adică acidul folic disponibil pentru absorbția intestinală. Acesta este redus, apoi metilat în cadrul procesului de absorbție, cu formarea de metiltetrahidrofolat. Majoritatea se absoarbe în duoden și jejunul incipient și este transportat prin sînge către țesuturi. Concentrația plasmatică normală este de 4—20 ng/ml. În celule, metiltetrahidrofolatul donează gruparea metil către cobalamină, rezultînd tetrahidrofolat, care servește drept acceptor de grupări de un carbon și formează diferite coenzime importante pentru metabolism. Folatul este depozitat în cantități mici — 5—10 mg — ca poliglutamat. Parte din metiltetrahidrofolat (peste 0,2 mg/zi) este eliminat prin bilă și reabsorbit intestinal.



Acidul folic intervine în formarea nucleotizilor purinici și pirimidinici, fiind *esențial pentru sinteza ADN*, deci pentru multiplicarea și maturarea celulară.

Aportul alimentar limitat, depozitele mici și cerințele comparativ mari de acid folic, explică frecvența relativ mare a stărilor de deficit de acid folic. Acestea pot apărea în ciroza alcoolică (insuficiența depozitării

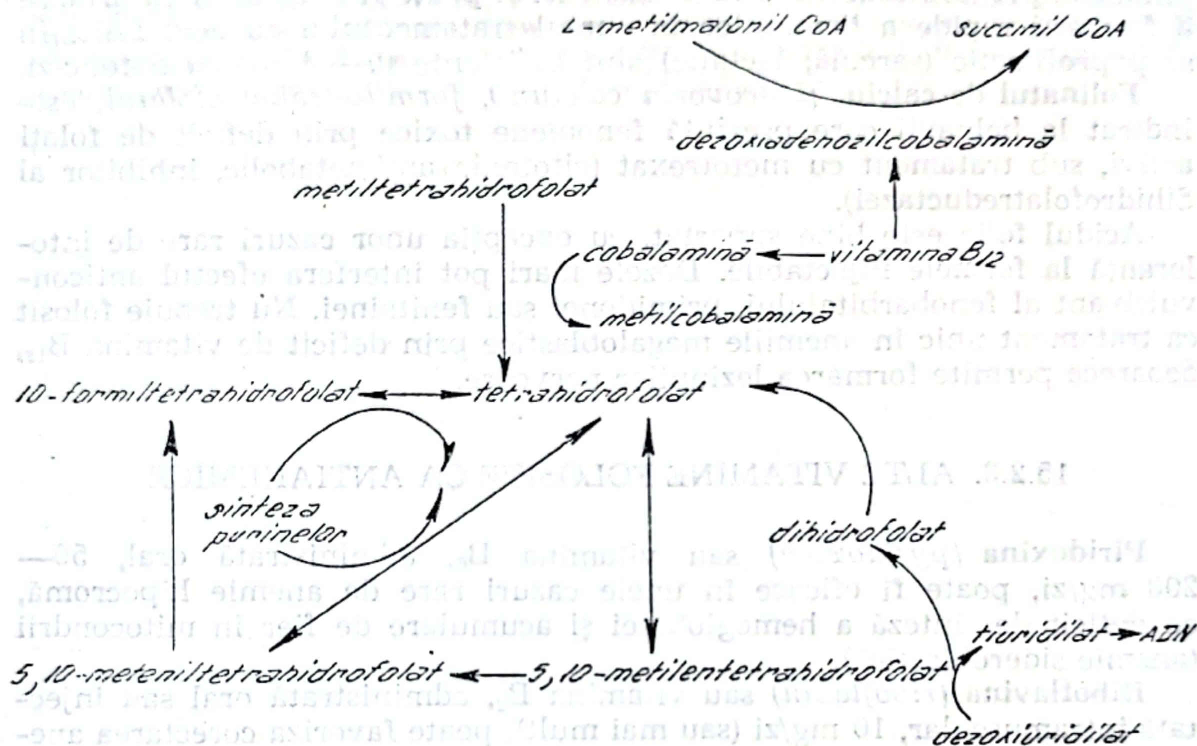


Fig. 54. — **Intervențiile metabolice ale folaților activi în sinteza nucleotizilor purinici și pirimidinici; participarea vitaminei B_{12} la formarea folaților activi și la metabolismul acidului propanoic.**

și formării de folați activi), la alcoolici (alcoolul inhibă absorbția și activarea folaților), la bolnavii cu anemie hemolitică sau cancer repede evolutiv (multiplicarea rapidă a celulelor solicită mult acid folic), la hipertiroidieni (consum mare de vitamină), în sindroamele de malabsorbție — sprue netropical și tropical — și în enterita regională, în timpul sarcinii și alăptării (necesitate crescută). Tratamentul îndelungat cu fenobarbital, fenitoină și primidonă provoacă uneori anemie megaloblastică, care răspunde la acid folic; este probabil că inducția enzimatică provocată de aceste medicamente crește nevoia de folați. O situație particulară o reprezintă intoxicația cu metotrexat și pirimetamină, substanțe care inhibă formarea folaților activi.

Manifestările caracteristice ale stărilor de deficit constau în *anemie megaloblastică*, cu scăderea folaților serici și eritrocitari. Administrarea de acid folic corectează eritropoieza megaloblastică în decurs de două zile. În continuare începe să crească numărul reticulocitelor, cu un maxim după 5—7 zile de tratament. Hematocritul se mărește în a 2-a săptămînă, anemia este corectată și depozitele sînt completate în 4—5 săptămîni.

Eficacitatea este mai slabă și răspunsul întîrziat la bolnavii cu ciroză, la alcoolici și în prezența inflamației.

Acidul folic se administrează oral, doza obișnuită fiind de 5 mg/zi. Tratamentul se face pînă la dispariția cauzei sau indefinit, dacă aceasta persistă. În cazurile grave se injectează intramuscular aceleași doze. În prezența altor deficite, asociate, se administrează concomitent cianocobalamină sau preparate de fier, după caz. Fierul poate fi necesar și ca urmare a formării rapide a hematiilor în cursul tratamentului cu acid folic. În scop profilactic (sarcină, lactație) sînt suficiente 0,4—1 mg acid folic/zi.

Folinatul de calciu *(leucovorin calcium), formiltetrahidrofolatul,* este indicat la bolnavii care prezintă fenomene toxice prin deficit de folați activi, sub tratament cu metotrexat (citotoxic antimetabolic, inhibitor al dihidrofolatreductazei).

Acidul folic este bine suportat, cu excepția unor cazuri rare de intoleranță la formele injectabile. Dozele mari pot interfera efectul anticonvulsivant al fenobarbitalului, primidonei sau fenitoinei. Nu trebuie folosit ca tratament unic în anemiile megaloblastice prin deficit de vitamină B_{12}, deoarece permite formarea leziunilor nervoase.

15.2.3. ALTE VITAMINE FOLOSITE CA ANTIANEMICE

Piridoxina *(pyridoxine)* sau vitamina B_6, administrată oral, 50—200 mg/zi, poate fi eficace în unele cazuri rare de anemie hipocromă, cu deficit de sinteză a hemoglobinei și acumulare de fier în mitocondrii (anemie sideroblastică).

Riboflavina *(riboflavin)* sau vitamina B_2, administrată oral sau injectată intramuscular, 10 mg/zi (sau mai mult), poate favoriza corectarea anemiilor hipoproliferative, care apar uneori în cadrul bolilor infecțioase, în condițiile carenței proteice.

CÎTEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

Acid folic — *drajeuri* conținînd acid folic 5 mg (cutie cu 30 bucăți).

Fier polimaltozat — *fiole* a 2 ml soluție apoasă, conținînd dextriferon 308 mg, corespunzător la 100 mg fier (cutie cu 5 sau 10 bucăți).

Glubifer — *drajeuri* conținînd glutamat feros 100 mg, corespunzător la 21—22 mg fier (flacon cu 100 bucăți).

Neoanemovit — *soluție* pentru uz intern conținînd fier gluconic 3 g, cupru clorură 50 mg și cobalt clorură 50 mg/100 g (flacon cu 125 ml).

Vitamina B_{12} — *fiole* a 1 ml soluție apoasă injectabilă, conținînd cianocobalamină 50 mcg sau 1 000 mcg (cutie cu 5 bucăți).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ARNSTEIN H. R. V., WRIGHTON R. J. (sub red.) — The cobalamines, Glaxo symposium, Ed. Churchill, Londra, 1971; BOTHWELL T. H., CHARLTON R. W., COOK J. D., FINCH H. A. — Iron metabolism in man, Ed. Blackwell, Oxford, 1979; DAS K. C., HERBERT V. — Vitamin B_{12} — folate interrelations, *Clin Haematol.*,

1976, 5, 697; FINCH C. A. — Drugs effective in iron deficiency and other hypochromic anemias, în Goodman and Gilman's „The pharmacological basis of therapeutics", ed. a VI-a, Ed. MacMillan, New York, 1980, p. 1 315—1 330; HALLBERG H. J., VANNOTTI A. — Iron deficiency, Academic Press, New York, 1970; HILLMAN R. S. — Vitamin B_{12}, folic acid and the treatment of megaloblastic anemias, în Goodman and Gilman's „The pharmacological basis of therapeutics", ed. a VI-a, Ed. MacMillan, New York, 1980, p. 1 331—1 346; HOLLARD D. — La pharmacologie dans la thérapeutique pratique de quelques états hématologiques, în „Pharmacologie clinique" (sub red. *Giroud J. P.*), vol. II, Exp. Sci. Française, Paris, 1978, p. 2 171—2 181; IACOBS A., WORWOOD M. (sub red.) — Iron in biochemistry and medicine, Academic Press, New York; KASS L. — Pernicious anemia, vol. II, Ed. Saunders, Philadelphia, 1976; STEBBINS R., BERTINO J. R. — Megaloblastic anemia produced by drugs, *Clin. Haematol.*, 1976, 5, 619.

16. MEDICAŢIA HEMOSTATICĂ

Hemostaticele sînt medicamente capabile să oprească sîngerarea. Efectul lor se datorește fie *influențării vaselor sanguine — vasoconstricție, creșterea rezistenței capilare* — fie *favorizării procesului de coagulare.* Unele hemostatice se aplică *local,* pe suprafața sîngerîndă, altele se administrează pe *cale generală,* pentru efectul lor sistemic.

16.1. HEMOSTATICE FOLOSITE LOCAL

Această grupă cuprinde substanțe *vasoconstrictoare* (adrenalina și noradrenalina), substanțe care provoacă o coagulare a proteinelor de suprafață cu consecințe *adstringente* (clorura ferică, sulfatul de aluminiu și potasiu), preparate biologice care funcționează ca *factori ai coagulării* (tromboplastina, trombină) și materiale hemostatice absorbabile, care *favorizează coagularea sîngelui* (fibrină, gelatină, celuloză oxidată, alginat de calciu). Se folosesc în aplicare locală, pentru oprirea hemoragiilor de suprafață, capilare și venoase.

Adrenalina și *noradrenalina,* în soluție 1/100 000—1/1 000 pentru prima și 1/5 000 pentru a doua, aplicate pe suprafețe sîngerînde, pot controla hemoragiile capilare în caz de epistaxis, plăgi, extracții dentare, intervenții O.R.L. etc. *Acțiunea vasoconstrictoare* responsabilă de oprirea sîngerării durează 1/2—2 ore.

Clorura ferică, în soluție 5—20%, poate opri epistaxisul sau micile hemoragii după extracții dentare. Efectul se datorește proprietății *adstringente.* Aplicarea pe plăgi nu este recomandabilă, deoarece întîrzie cicatrizarea. Soluțiile concentrate sînt caustice.

Sulfatul de aluminiu și potasiu *(alumen, alaun de potasiu),* sub formă de creioane sau în soluție, este util pentru oprirea hemoragiilor produse prin tăieturi superficiale (de exemplu în cursul rasului) sau în ulcerațiile buzelor etc. Are proprietăți *adstringente* marcate.

Preparate cu activitate tromboplastinică — pulbere sau soluție de *tromboplastină,* un *venin de viperă (Vipera russelli)* cu acțiune analoagă tromboplastinei — se folosesc ca hemostatice locale, în caz de epistaxis, după amigdalectomie sau intervenții dentare, pe plăgi sîngerînde. Efec-

TABELUL LVI

CLASIFICAREA UNOR MEDICAMENTE ȘI PREPARATE BIOLOGICE HEMOSTATICE, DUPĂ MECANISMUL DE ACȚIUNE

Acțiune astringentă: clorură ferică*, sulfat de aluminiu și potasiu*
Vasoconstricție: adrenalină*
Mărirea rezistenței capilare: carbazocromă, bioflavonoide (vitamine P)
Matrice pentru coagularea locală: burete de fibrină*, burete de gelatină*, celuloză oxidată*, alginat de calciu*
Favorizarea sintezei protrombinei, factorilor VII, IX și X: vitamine K
Activitate tromboplastinică și trombinică: extracte de venin de șarpe
Acțiune antiheparinică: protaminsulfat
Factori ai coagulării din sînge și țesuturi: tromboplastină*, fosfolipide tromboplastinice, concentrat de complex protrombinic, concentrat de factor VIII, concentrat de factor IX, trombină*, fibrinogen, concentrat de factor XIII
Antifibrinolitice: acid aminocaproic, aprotinină

* Medicamentele notate cu asterisc se folosesc local.

tul se datorește activării protrombinei, cu declanșarea consecutivă a procesului de coagulare a sîngelui.

Trombina este proteina enzimatică cu activitate peptidazică, care transformă fibrinogenul în monomeri de fibrină, favorizînd coagularea sîngelui. Se folosesc, ca medicament, *trombina umană, trombina bovină* și cea obținută de la alte mamifere. Aceste preparate se aplică local, sub formă de pulbere sau în soluție, eventual împreună cu fibrinogen sau îmbibată în burete de fibrină. Trombina este utilă pentru controlul local al sîngerărilor din vase mici, la nivelul țesuturilor parenchimatoase expuse sau în cazul intervențiilor dentare, O.R.L., de chirurgie plastică și de neurochirurgie. Poate fi folosită și la bolnavii cu hemofilie.

Există posibilitatea ca trombina umană să transmită virusul hepatitei B, dar riscul este mic. Preparatele de trombină nu se injectează, deoarece provoacă coagulare intravasculară întinsă.

Fibrina umană, sub formă de *burete* îmbibat în soluție de trombină, se aplică pe plăgile chirurgicale sîngerînde (cînd nu este posibilă ligatura). Sîngele venit în contact cu trombina coagulează în matricea fibrilară. Buretele poate fi lăsat pe loc cînd se face sutura plăgii, absorbindu-se.

Gelatina, sub formă de *burete,* se aplică pe suprafețele sîngerînde ca atare sau îmbibată în soluție salină izotonă sterilă, soluție de trombină sau soluție de antibiotic. Buretele absoarbe sîngele și favorizează coagularea, acționînd hemostatic în sîngerările capilare și venoase. Poate fi lăsat pe loc, absorbindu-se în 4—6 săptămîni. În prezența infecției, buretele se îndepărtează după oprirea hemoragiei. Nu trebuie pus în contact cu lichidul din urechea internă; de asemenea nu este indicat în chirurgia oculară, atunci cînd este expusă umoarea vitroasă sau umoarea apoasă.

16.2. HEMOSTATICELE FOLOSITE SISTEMIC

Medicamentele utilizate ca hemostatice pe cale generală își datoresc efectul *corectării unor deficiențe ale procesului coagulării, împiedicării fibrinolizei* sau acțiunii de *consolidare a peretelui capilar.*

Minusul unor factori ai coagulării poate fi corectat specific prin aportul acestora din afară, așa cum o realizează diferitele preparate de sînge uman, care cuprind unul sau mai mulți factori coagulanți. De asemenea sînt folosite preparate de fosfolipide tromboplastinice sau extracte din veninul unor șerpi, cu acțiune trombinică sau tromboplastinică. Vitaminele K favorizează coagularea prin stimularea sintezei hepatice insuficiente de protrombină. Protamina acționează ca antagonist al heparinei. Utilizarea acestor mijloace hemostatice se face diferențiat, în funcție de situație: în hemofilie, de exemplu, sînt utile concentratele de factor VIII, vitaminele K sînt indicate pentru corectarea hipoprotrombinemiei care apare în condițiile deficitului acestor vitamine (în intoxicația cu anticoagulante cumarinice etc.), iar protamina este utilă în hemoragiile severe datorite supradozării heparinei. Fosfolipidele tromboplastinice, ca și extractele de venin, sînt folosite pentru profilaxia și tratamentul unor sîngerări din capilare și vase mici.

O altă categorie de hemostatice — inhibitoarele procesului de fibrinoliză, de felul acidului aminocaproic sau aprotininei — sînt recomandate în sîngerările secundare fibrinolizei sistemice sau locale.

Hemostaticele prin creșterea rezistenței capilare — carbazocroma, bioflavonoidele cu acțiune vitaminică P — sînt utile îndeosebi pentru combaterea hemoragiilor datorite fragilității capilare, dar eficacitatea lor este apreciată ca slabă.

16.2.1. HEMOSTATICELE CARE ACȚIONEAZĂ PRIN CORECTAREA UNOR DEFICIENȚE ALE PROCESULUI COAGULĂRII

Vitaminele K sînt compuși naturali sau analogi de sinteză, derivați de 1,4-naftochinonă. Ele sînt indispensabile sintezei unor factori ai coagulării în ficat.

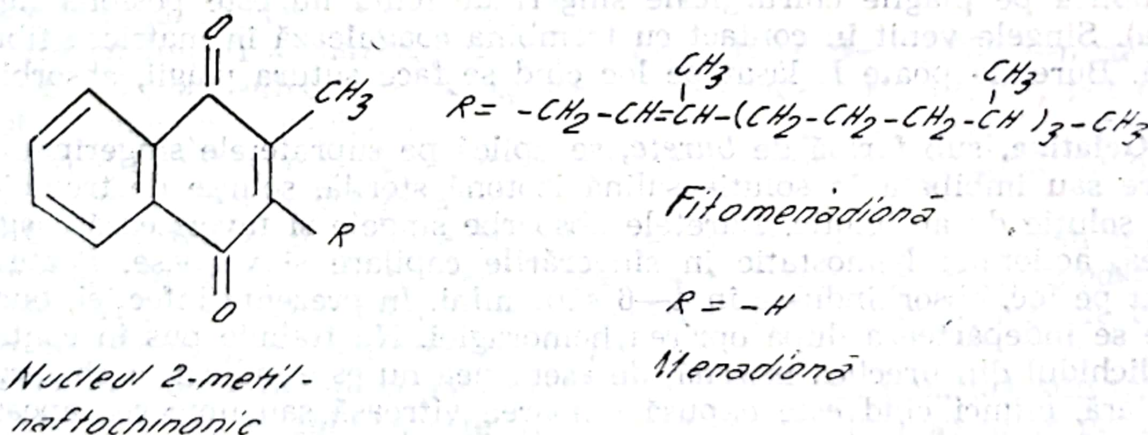


Fig. 55. — Nucleul și structura chimică a fitomenadionei și menadionei (vitamină K).

Vitaminele K naturale se găsesc în plante — *vitamina* K_1 sau *fitomenadiona* — sau sînt sintetizate de unele bacterii gram-pozitiv, respectiv de germeni ai florei saprofite intestinale — *vitamina* K_2 (reprezen-

tată de cîţiva compuşi din grupa menachinonelor). O substanţă de sinteză — *vitamina* K_3 sau *menadiona* — are proprietăţi biologice asemănătoare.

Nevoile vitaminice la un adult sînt de 35—70 mcg/zi, cantitate furnizată prin alimentele vegetale şi de către flora intestinală. Absorbţia fitomenadionei se face în porţiunea incipientă a intestinului subţire, prin intervenţia unui mecanism transportor activ. Menachinonele se absorb din porţiunea terminală a intenstinului subţire şi din colon, prin difuziune. Absorbţia vitaminelor K naturale, liposolubile, este dependentă de prezenţa sărurilor biliare şi se face predominant pe cale limfatică. Vitaminele se concentrează în ficat, unde realizează un depozit limitat, suficient pentru cîteva săptămîni. Metabolizarea se face rapid, rezultînd derivaţi glucuronoconjugaţi, polari, care se elimină prin bilă şi urină.

Vitaminele K acţionează la nivelul ficatului, fiind *indispensabile pentru sinteza unor glicoproteine care funcţionează ca factori ai coagulării: protrombina* (factorul II), *proconvertina* (factorul VII), *factorul Cristmas* (factorul IX) şi *factorul Stewart Brown* (factorul X). Este probabil că vitaminele intervin în calitate de coenzimă în procesul de carboxilare a unor radicali glutamici de pe suprafaţa glicoproteinelor coagulării. Glutamaţii gama-carboxilaţi rezultaţi sînt capabili să lege ionii de calciu, iar macromolecula poate interacţiona cu fosfolipidele care participă la coagulare, ceea ce le determină activarea. În cadrul reacţiei de carboxilare vitaminele K se oxidează în epoxidul corespunzător, iar acesta se transformă din nou în prezenţa unei FAD-diaforaze, în forma redusă, activă, a vitaminei.

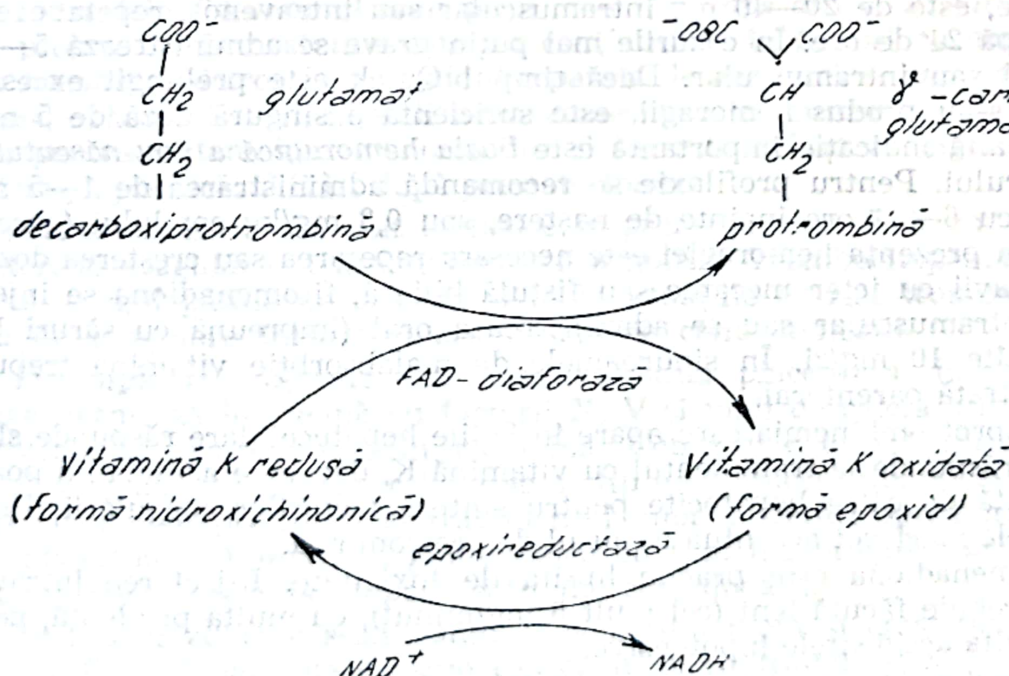


Fig. 56. — **Intervenţia vitaminei K în sinteza protrombinei şi ciclul metabolic al vitaminei.**

Deficitul vitaminic se manifestă prin sîngerări, datorite unei coagulabilităţi reduse a sîngelui. Pot apărea echimoze, epistaxis, hemoragii digestive, hematurie, sîngerări postoperatorii, mai rar hemoptizie şi

hemoragii cerebrale. În sînge scade, pe rînd, cantitatea de factori VII, IX, X și protrombină (în funcție de viteza de consum a acestora). Lipsa vitaminelor se poate datora: unei flore intestinale insuficiente la nou-născut sau, rareori, după administrarea orală îndelungată de sulfamide sau tetracicline, unei cantități prea mici de bilă în intestin (în icterul mecanic sau fistula biliară), unor sindroame de malabsorbție (sprue sau rezecție intestinală întinsă) și bolilor hepatice. Supradozarea anticoagulantelor orale (care au acțiune antivitaminică K), a salicilaților (scad protrombinemia) și a vitaminei A (inhibă formarea vitaminei K_2 de către flora intestinală și are acțiune antivitaminică K) pot provoca de asemenea hemoragii prin deficit de vitamină K. Deficitul vitaminic indică preparate medicamentoase care să corecteze specific tulburarea procesului coagulării, respectiv să evite sau să oprească hemoragiile consecutive. Se folosesc fitomenadiona, menadiona și derivații săi hidrosolubili.

Fitomenadiona *(phytomenadione, phytonadione, vitamină K_1)*, vitamină K naturală, liposolubilă, se poate administra oral sau parenteral. Pentru injecții se folosesc emulsii fine, care se introduc intramuscular, iar în cazul anumitor preparate și intravenos. *Efectul se instalează relativ repede;* în cazul *intoxicației cu anticoagulante cumarinice,* de exemplu, factorii de coagulare revin la valori în afara zonei periculoase după 6—8 ore de la injectarea intravenoasă a unei doze terapeutice mari; medicația anticoagulantă devine ineficace timp de cîteva zile (pînă la două săptămîni). Doza de fitomenadionă necesară în hemoragiile grave cu hipoprotrombinemie severă, prin supradozarea anticoagulantelor cumarinice, este de 20—40 mg intramuscular sau intravenos, repetat eventual după 24 de ore. În cazurile mai puțin grave se administrează 5—15 mg oral sau intramuscular. Dacă timpul Quick este prelungit excesiv, dar nu s-au produs hemoragii, este suficientă o singură doză de 5 mg, oral. O altă indicație importantă este *boala hemoragică a nou-născutului* și sugarului. Pentru profilaxie se recomandă administrarea de 1—5 mg mamei cu 6—24 ore înainte de naștere, sau 0,3 mg/kg copilului (parenteral); în prezența hemoragiei este necesară repetarea sau creșterea dozei. La bolnavii cu icter mecanic sau fistulă biliară, fitomenadiona se injectează intramuscular sau se administrează oral (împreună cu săruri biliare), cîte 10 mg/zi. În sindroamele de malabsorbție vitamina trebuie administrată parenteral.

Hipoprotrombinemia care apare în bolile hepatocelulare răspunde slab sau nu răspunde la tratamentul cu vitamină K, deoarece aceasta nu poate fi folosită de către hepatocite pentru sinteza factorilor coagulării. Uneori dozele mari pot accentua minusul de protrombină.

Fitomenadiona este practic lipsită de toxicitate. Injectarea intravenoasă trebuie făcută lent (cel mult 5 mg/minut), cu multă prudență, pentru a evita accidentele hipotensive.

Menadiona *(menadione, vitamină K_3)* este un analog de sinteză, liposolubil, al vitaminelor K naturale. Se administrează oral sau în injecții intramusculare (soluție uleioasă), în aceleași doze ca fitomenadiona. *Trebuie evitată la nou-născuți (mai ales la prematuri) și la sugari* deoarece, în doze obișnuite, poate produce la aceștia anemie hemolitică, hiperbilirubinemie și *favorizează icterul nuclear*. Creșterea bilirubinemiei se datorește, în principal, competiției între pigmenții biliari și menadionă

pentru procesul de glucuronoconjugare, care are o capacitate limitată la naștere și în primele luni de viață. Hemoliza este favorizată de deficitul hematiilor în glucozo-6-fosfatdehidrogenază.

Menadionă sodiu sulfatul *(menadione sodium sulfate, vitamină K_3)* și **menadiol sodiu fosfatul** *(menadiol sodium phosphate)* sînt derivați ai menadionei, *solubili în apă*. Administrați oral se absorb și în absența sărurilor biliare. Pot fi folosiți și în injecții. Dozele sînt aceleași ca pentru celelalte preparate din grupa vitaminelor K. Ca și menadiona *nu trebuie indicați la nou-născut și sugar,* deoarece pot fi cauză de hemoliză, hiperbilirubinemie și favorizează icterul nuclear.

Protamina sulfat, o polipeptidă bazică din sperma de pește, *neutralizează specific moleculele de heparină,* fiind folosită ca antidot al acesteia. Efectul se instalează în 30—60 secunde de la injectarea intravenoasă, 100—125 mg protamină împiedicînd acțiunea anticoagulantă a 10 000 unități heparină. În hemoragiile grave, apărute sub tratament heparinic, se injectează intravenos 50—75 mg protamină, continuînd apoi cu o perfuzie, dozată după nevoie. Medicamentul este util și pentru împiedicarea efectului anticoagulant al heparinei imediat înaintea intervențiilor chirurgicale sau în cazul operațiilor care folosesc circulația extracorporeală.

Protamina trebuie dozată cu grijă, deoarece depășirea cantităților necesare implică un risc de coagulare intravasculară și tromboză, datorită inhibării funcției heparinei endogene. Injectarea intravenoasă provoacă uneori congestia pielii, bradicardie, hipotensiune, dispnee.

Extractele din veninul unor șerpi — *Bothrops atrax, B. jararaca* — au proprietăți hemostatice datorită conținutului în factori cu *acțiune de tip trombinic și tromboplastinic.* Preparate de acest fel — *venostat (reptilase, ophdiase)* — în injecții intravenoase sau intramusculare, sînt folosite pentru tratamentul menoragiilor și pentru profilaxia sîngerărilor în chirurgia plastică, O.R.L., după prostatectomie.

Extractele de venin sînt ineficace în prezența unui deficit marcat de factori ai coagulării și în sindromul fibrinolitic. Trombocitopenia importantă, coagulopatiile de consum și toate situațiile cu risc tromboembolic sau de coagulare intravasculară constituie contraindicații.

Fosfolipidele obținute din tromboplastina placentară, introduse în sînge, formează împreună cu factorii X, V și ionii de calciu un complex activator al protrombinei în trombină. Consecutiv este favorizat procesul coagulării. Un preparat de acest tip — *fibraccel i.v.* — este recomandat pentru profilaxia și tratamentul unor sîngerări operatorii (după amigdalectomie, intervenții ginecologice etc.), al hemoragiilor prin trombocitopenie sau trombocitopatie și în alte coagulopatii.

Ca reacții adverse s-au semnalat congestia pielii și creșterea temperaturii. Coagulopatia de consum reprezintă o contraindicație.

Preparate din sîngele uman, cuprinzînd *factori ai coagulării,* pot fi utile ca medicație de substituție în stările hemoragice prin deficit de coagulare.

Fibrinogenul purificat, obținut din plasma umană, introdus în perfuzie intravenoasă în doză de 1—8 g (sub formă de soluție 1—2%), acționează hemostatic în sindromul de defibrinare sau în afibrinogenemia con-

genitală. Trebuie folosit cu discernămînt, deoarece poate transmite hepatita B.

Concentratele de factori VIII și IX sînt utile ca hemostatice în hemofilia A și boala Willebrand, respectiv în hemofilia B. Se introduc în perfuzie intravenoasă, în timpul intervențiilor chirurgicale sau dentare, sau în caz de hemoragii severe la asemenea bolnavi. Pot transmite virusul hepatitei B.

Concentratele de complex protrombinic *(PPSB)*, care conțin protrombină, factor VII, factor IX și factor X, sînt indicate în scop hemostatic în caz de supradozare a anticoagulantelor cumarinice, în boala hemoragică a nou-născutului, în hemofilie. Riscul de tromboză reprezintă o contraindicație.

Concentratul de factor XIII *(fibrogammin)* stabilizează cheagul de sînge, legînd peptidic între ei monomerii de fibrină. Se injectează intravenos în stările hemoragice prin deficit de factor XIII (congenital sau în leucoze acute și ciroză).

16.2.2. MEDICAȚIA ANTIFIBRINOLITICĂ

Acidul aminocaproic *(aminocaproic acid, acid epsilonaminocaproic, amicar, capramol, epsikapron)*, un compus de sinteză înrudit cu lizina, este *activ în hemoragiile prin hiperfibrinoliză:* sindrom fibrinolitic sistemic în ciroză, cancer metastatic, hemopatii etc., supradozarea medicației fibrinolitice, fenomene de fibrinoliză locală în unele hemoragii operatorii (după prostatectomie și alte intervenții urologice, amigdalectomie etc.), în hematurii, melene, unele meno- și metroragii; de asemenea poate fi util pentru profilaxia hemoragiei după extracții dentare, la hemofilici. Efectul se datorește *inhibării activatorilor plasminogenului,* respectiv împiedicării formării plasminei și, în măsură mai mică, inhibării directe a plasminei.

Acidul aminocaproic se absoarbe bine după administrarea orală, realizînd concentrația plasmatică maximă la 2 ore. Nivelul plasmatic eficace este de 130 mcg/ml. Se distribuie extracelular. Se elimină repede prin urină — circa 80% în 12 ore. Timpul de înjumătățire este de circa 2 ore.

Se administrează oral sau în perfuzie intravenoasă, inițial 4—5 g, apoi cîte 1—1,25 g/oră, pînă la oprirea hemoragiei, fără a depăși 30 g/zi. La nevoie se asociază perfuzia cu sînge proaspăt și fibrinogen.

Ca reacții adverse s-au semnalat relativ frecvent greață, diaree, cefalee, amețeli. Injectarea intravenoasă rapidă produce hipotensiune, bradicardie, aritmii. Dozele mari provoacă diureză osmotică, uneori cu dezechilibre hidroelectrolitice. Insuficiența renală severă, stările de coagulare intravasculară activă, hemoragiile intracavitare reprezintă contraindicații. Folosirea la cardiaci, hepatici și renali impune grijă. Preparatul trebuie evitat în primul trimestru de sarcină.

Acidul tranexamic *(tranexamic acid, anvitoff, cyclokapron, exacyl, frenolyse, ugurol)*, un aminoacid de sinteză, este un inhibitor al fibrinolizei cu potență mai mare, mai bine suportat decît acidul aminocaproic. Are aceleași indicații și contraindicații. Se administrează oral sau

intravenos lent 1—1,5 g la fiecare 8 ore. Provoacă rareori greață, vomă, amețeli, hipotensiune.

Aprotinina *(aprotinin, iniprol, katein, trasylol, zymofren)* este o polipeptidă care cuprinde 58 aminoacizi și are o greutate moleculară de 6 500, obținută din plămînul de bovine sau din pancreas. Acționează *inhibitor* asupra diferitelor *enzime proteolitice*, îndeosebi plasmina și activatorii plasminogenului, kalicreinele, tripsina și chimiotripsina.

Aprotinina este recomandată, curativ și profilactic, într-o serie de afecțiuni provocate sau condiționate de fenomene de proteoliză patologică: sindroame hemoragice prin fibrinoliză, stări de șoc, pancreatită acută, dermatite buloase etc.

Se administrează în injecție lentă sau perfuzie intravenoasă. Dozarea se face în unități inhibitoare ale kalicreinei. Se folosesc diverse scheme de tratament: de exemplu se introduc inițial 500 000 u. K.I., apoi cîte 200 000 u. la fiecare 4—6 ore. Medicamentul este epurat repede, mai ales prin metabolizare. Timpul de înjumătățire este de 40—150 minute.

Aprotinina provoacă reacții alergice, mai ales cînd se administrează timp îndelungat, dar acestea sînt rare. Trebuie folosită cu prudență în stările de hipercoagulabilitate (eventual sub protecție cu heparină).

16.2.3. HEMOSTATICELE PRIN CREȘTEREA REZISTENȚEI CAPILARE

Carbazocroma *(carbazochrome, adrenostazin, adrenoxyl)* este monosemicarbazona adrenocromului, un produs de oxidare a adrenalinei. Se folosește ca atare sau sub forma unui complex cu salicilatul de sodiu, care îi crește solubilitatea.

Carbazocroma scurtează timpul de sîngerare, crește rezistența și micșorează permeabilitatea capilară. A fost încercată, curativ și profilactic, pentru combaterea sîngerărilor din vase mici, în diferite intervenții chirurgicale (în otorinolaringologie, intervenții pe prostată etc.) și în stările hemoragice prin fragilitate capilară. Eficacitatea este îndoielnică.

Se administrează în injecții intramusculare sau subcutanate, cîte 1,5 mg de 1—3 ori/zi, în perfuzie intravenoasă, 50 mg în 500 ml soluție glucozată sau clorurată izotonă sau pe cale orală, 10 mg odată sau de mai multe ori pe zi.

Rutozidul *(rutoside)*, **troxerutina** *(troxerutin, pherarutin, venoruton)* și **hesperidina** sînt derivați flavonoidici din grupa vitaminelor P. Capabili să crească rezistența capilară în anumite condiții, sînt utilizați în afecțiunile însoțite de fragilitate capilară, în hemoragiile retiniene, la aterosclerotici, hipertensivi, diabetici. Troxerutina este folosită și ca medicație simptomatică în boala venoasă. Eficacitatea terapeutică este îndoielnică.

Dozele recomandate pentru rutozid sînt de 80 mg/zi oral sau intramuscular, iar pentru troxerutină de 0,6—2 g/zi oral.

Preparatele sînt de regulă bine suportate. Troxerutina provoacă uneori greață și cefalee.

CÎTEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEŞTI

Acid aminocaproic — *fiole* a 10 ml soluţie apoasă injectabilă, conţinînd acid aminocaproic 2 g (cutie cu 10 şi 100 bucăţi); *flacoane* a 10 ml şi 20 ml *soluţie buvabilă* conţinînd acid aminocaproic 1 g, respectiv 5 g; *pulbere* de acid aminocaproic, pentru *uz local* (borcan sau pungă cu 200 g).

Adrenostazin — *fiole* a 5 ml soluţie apoasă injectabilă, conţinînd carbazocromă 1,5 mg (cutie cu 5 bucăţi).

Bureţi de fibrină conţinînd fibrină umană liofilizată (flacoane).

Fibrinogen uman — *flacoane* a 1 g masă buretoasă pentru prepararea de soluţie perfuzabilă intravenos sau pentru uz local (cutie cu 2 flacoane fibrinogen şi 2 flacoane apă bidistilată apirogenă).

Fitomenadionă — *fiole* a 1 ml soluţie apoasă injectabilă conţinînd fitomenadionă 10 mg (cutie cu 5 bucăţi).

Pudră de fibrină umană uscată (flacon cu 2 g).

Rutozid — *fiole* a 2 ml soluţie apoasă injectabilă, conţinînd rutozid 80 mg (cutie cu 5 bucăţi).

Tarosin — *comprimate* conţinînd rutozid 20 mg şi acid ascorbic 50 mg (flacon cu 20 bucăţi).

Trombină uscată sterilă — *pulbere* (flacon cu 2 g).

Venostat — *fiole* a 1 ml soluţie injectabilă, conţinînd un factor enzimatic din veninul unei vipere (cutie cu 5 bucăţi).

Vitamina K_3 — *fiole* a 1 ml soluţie apoasă injectabilă, conţinînd menadion sodiu sulfat 10 mg (cutie cu 5 bucăţi).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BIGGS R. — Human blood coagulation, haemostatis and thrombosis, ed. a II-a, ed. Blackwell, Oxford, 1976; GRIFFIN J. D., ELLMAN L. — Epsilon-aminocaproic acid, *Semin. Thromb. Haemost.*, 1978, *5*, 27; O'REILLY R. A. — Vitamin K and the oral anticoagulant drugs, *Ann. Rev. Med.*, 1976, *127*, 245; STENFLO J., SUTHIE J. V. — Vitamin K — dependent formation of gama-carboxiglutamic acid, *Ann. Rev. Biochem.*, 1977, *46*, 157; THOMAS D. (sub red.) — Haemostasis, *Brit. Med. Bull.*, 1977, *33*, 183—288; WAUTIER J. L., TOBELEM G., CAEN J. P. — Pharmacologie de l'hémostase, în „Pharmacologie Clinique“ (sub red. *Giroud J. P.*), vol. II, Exp. Sci. Franç., Paris, 1978, p. 1 869—1 882.

17. MEDICAȚIA ANTITROMBOTICĂ

Această grupă cuprinde medicamente utile pentru tratamentul și profilaxia afecțiunilor tromboembolice. Ele sînt indicate diferențiat, profilactic sau curativ, împotriva trombozelor arteriale sau venoase, în condiții acute sau cronice, în funcție de mecanismul fiziopatologic al procesului trombogen și de modul intervenției lor în desfășurarea acestuia.

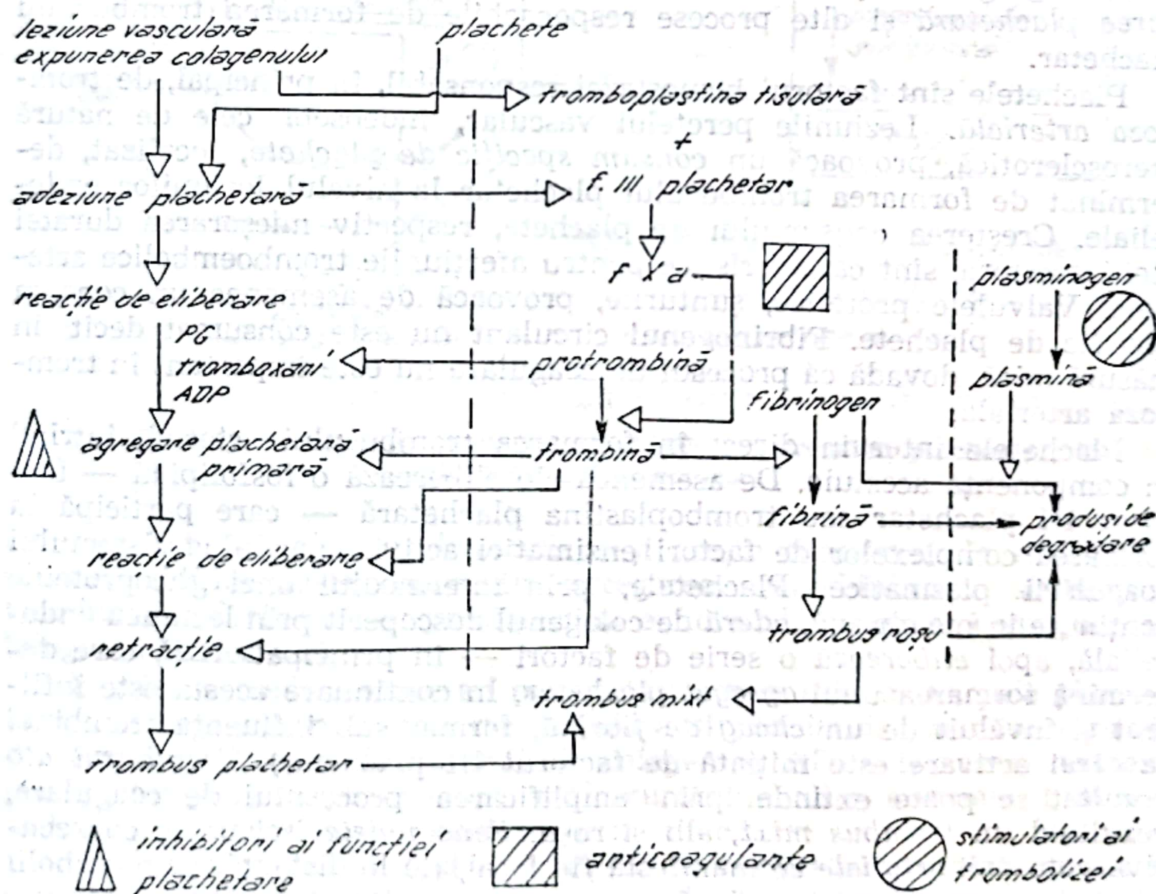


Fig. 57. — Procesul trombogenetic în artere; formarea trombusului roșu; tromboliza; locul de acțiune a medicamentelor antitrombotice.

Tromboza constă în formarea de cheaguri intravasculare, care oblitereză parţial sau total lumenul, diminuînd sau suprimînd circulaţia în teritoriul respectiv. Fenomenul, o manifestare anarhică a procesului de hemostază, implică endoteliul vascular, fluxul sanguin, plachetele, proteinele coagulării din plasmă şi plasmina. Aceşti factori intervin în măsură diferită, după cum tromboza se produce în artere, în vene, în cavităţile cardiace sau pe protezele valvulare şi vasculare.

În cazul *trombozei arteriale*, factorul declanşator este *leziunea endoteliului vascular*, care determină formarea unui *trombus alb plachetar*. În *cazul trombozei venoase*, staza determină *activarea procesului coagulării sîngelui*, cu formarea unui *trombus roşu*. În condiţiile trombozei intracardiace şi pe suprafaţa protezelor valvulare sau vasculare, toţi factorii trombogeni intervin în mod aproximativ egal.

Medicamentele antitrombotice pot acţiona prin *inhibarea funcţiilor plachetare*, prin *inhibarea coagulării* sau prin *stimularea lizei trombusului.*

17.1. MEDICAMENTELE INHIBITOARE ALE FUNCŢIILOR PLACHETARE — ANTIAGREGANTELE PLACHETARE

Antiagregantele plachetare sînt medicamente capabile să inhibe *agregarea plachetară* şi alte procese responsabile de formarea trombusului plachetar.

Plachetele sînt factorul hemostazei responsabil, în principal, de *tromboza arterială.* Leziunile peretelui vascular, îndeosebi cele de natură aterosclerotică, provoacă un *consum specific de plachete,* localizat, determinat de formarea trombusului plachetar la nivelul leziunilor endoteliale. Creşterea consumului de plachete, respectiv micşorarea duratei vieţii acestora, sînt caracteristice pentru afecţiunile tromboembolice arteriale. Valvulele protetice, şunturile, provoacă de asemenea un consum specific de plachete. Fibrinogenul circulant nu este consumat decît în măsură mică, dovadă că procesul de coagulare nu este important în tromboza arterială.

Plachetele intervin direct în formarea trombusului arterial, intrînd în componenţa acestuia. De asemenea ele eliberează o fosfolipidă — factorul III plachetar sau tromboplastina plachetară — care participă la formarea complexelor de factori enzimatici activi, aparţinînd sistemului coagulării plasmatice. Plachetele, prin intermediul unei glicoproteine conţinute în membrană, *aderă* de colagenul descoperit prin leziunea endotelială, apoi *eliberează* o serie de factori — în principal *ADP*, care determină formarea unui *agregat plachetar*. În continuare acesta este infiltrat şi învăluit de un *cheag de fibrină*, format sub influenţa trombinei (a cărei activare este iniţiată de factorul III plachetar). *Trombusul alb* rezultat se poate extinde prin amplificarea procesului de coagulare, rezultînd un *trombus mixt*, alb şi roşu. *Fenomenele ischemice* consecutive *obturării arteriale* se manifestă fie local, fie la distanţă, prin embolii plachetare sau rezultate prin fragmentarea trombusului mixt.

Funcţiile plachetare sînt controlate de nivelul AMPc din celule. *Adenilatul ciclic* inhibă agregarea plachetară şi este în interrelaţie cu *siste-*

mul prostaglandinic — PGE_2 și PGD_2 din plachete, împreună cu prostaciclina vasculară, care au proprietăți antiagregante și tromboxanii, cu proprietăți agregante plachetare. *Tromboxanul* A_2 (TXA_2) inhibă adenilciclaza, favorizează reacția de eliberare și accelerează agregarea plachetară. El este în echilibru funcțional cu *prostaciclina* (PGI_2), un alt tip de prostaglandină, care se formează în endoteliul vascular după aderarea trombocitelor.

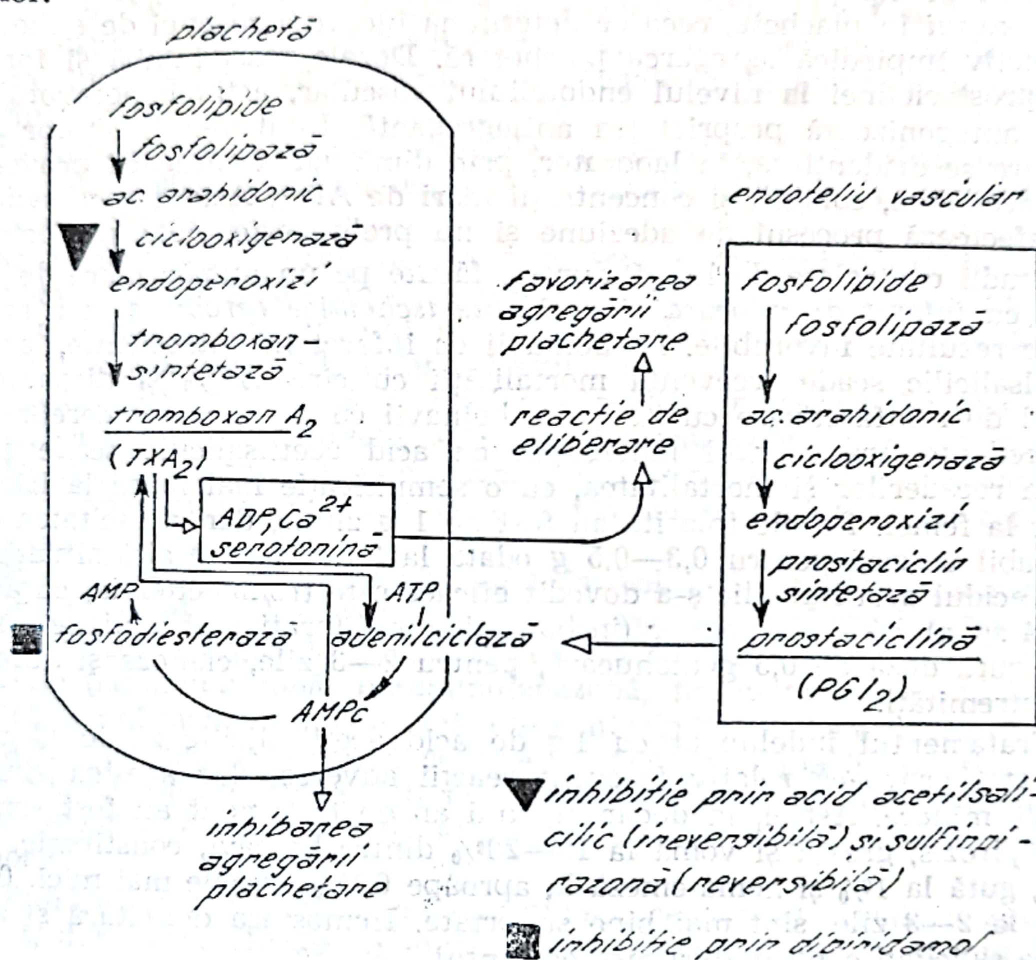


Fig. 58. — **Tromboxanii, prostaciclina, AMPc și agregarea plachetară; influențe medicamentoase.**

Prostaciclina stimulează adenilciclaza și crește cantitatea de AMP_c din plachete, inhibîndu-le consecutiv agregarea. Dezechilibrarea sistemului tromboxani plachetari — prostaciclină endotelială determină virajul patologic al hemostazei.

O serie de medicamente au proprietatea de a *inhiba funcțiile plachetare*. Ele prelungesc timpul de sîngerare și *pot împiedica adeziunea și agregarea* (provocată de adrenalină, colagen și ADP). De asemenea ele pot *prelungi viața plachetelor*, mai scurtă în bolile arteriale tromboembolice sau în prezența materialelor protetice.

În condiții clinice au fost obținute unele rezultate favorabile în boala coronariană, în afecțiunile vaselor cerebrale, la bolnavii cu valvule cardiace protetice și la cei cu proteze vasculare. Eficacitatea terapeutică reală a antiagregantelor plachetare este încă în curs de evaluare.

Acidul acetilsalicilic *(acetylsalicilic acid, aspirin)*, analgezic, antiinflamator și antipiretic din grupa salicilaților, are *acțiune antiagregantă plachetară de lungă durată.* Administrat oral într-o doză unică de 650 mg, prelungește timpul de sîngerare timp de 2—4 zile (în funcție de primenirea plachetelor). Efectul se datorește probabil inactivării ireversibile, prin acetilare, a ciclooxigenazei, cu blocarea consecutivă a sintezei unor compuși de tip prostaglandină. Dozele mici *inhibă* electiv *formarea de tromboxani* în plachete, ceea ce determină blocarea reacției de eliberare, respectiv împiedică agregarea plachetară. Dozele mari inhibă și formarea prostaciclinei la nivelul endoteliului vascular, acțiune nefavorabilă, care antagonizează proprietatea antiagregantă. Inhibarea funcțiilor plachetare se evidențiază, în laborator, prin diminuarea agregării provocate de adrenalină, colagen și concentrații mari de ADP. Acidul acetilsalicilic nu afectează procesul de adeziune și nu prelungește viața plachetelor.

Studii controlate de lungă durată, făcute pe un număr mare de bolnavi cu *infarct de miocard* și *accidente ischemice cerebrale*, au arătat unele rezultate favorabile. La bolnavii cu infarct în antecedente, acidul acetilsalicilic scade frecvența mortalității cu circa 16% și diminuează riscul de reinfarctizare cu 21%. La bolnavii cu un accident cerebral în antecedente, tratamentul îndelungat cu acid acetilsalicilic scade frecvența recăderilor și mortalitatea, cu o semnificație mai mare la bărbați decît la femei. Dozele folosite au fost de 1 g zilnic, dar eficacitatea este probabil aceeași pentru 0,3—0,5 g odată la 2—3 zile. O altă situație în care acidul acetilsalicilic s-a dovedit eficace este trombocitemia, cu agregarea spontană a plachetelor (în boli mieloproliferative și maligne), unde o singură doză de 0,3 g atenuează, pentru 2—3 zile, cianoza și durerile în extremități.

Tratamentul îndelungat cu 1 g de acid acetilsalicilic zilnic (2 comprimate) provoacă relativ frecvent reacții adverse, dar acestea sînt de regulă minore. Astfel, în decursul unui an de tratament au fost semnalate: pirozis, greață și vomă la 10—20% dintre bolnavi, constipație, melenă, gută la 1% și hematemeză la aproape 0,1%. Dozele mai mici, 0,3—0,5 g la 2—3 zile, sînt mai bine suportate. Hemostaza deficitară și alergia la salicilați contraindică medicamentul.

Caracterul ireversibil al inhibiției, pe care acidul acetilsalicilic o provoacă la nivelul plachetelor, face ca proprietățile farmacocinetice să fie puțin importante, relativ la acțiunea antiagregantă plachetară. Medicamentul administrat pe cale orală este hidrolizat în proporție mare în mucoasa gastrointestinală, în sînge și ficat. Forma neschimbată, activă (capabilă să acetileze) realizează în sînge concentrații mici (0,02 mg/ml), dar suficiente pentru eficacitate.

Sulfinpirazona *(sulfinpyrazone, anturan)* este un metabolit al fenilbutazonei, folosit ca antigutos — uricozuric. Ca și acidul acetilsalicilic inhibă ciclooxigenaza plachetară, *împiedicînd sinteza tromboxanilor*, respectiv blocînd reacția de eliberare. Efectul este însă reversibil, fiind de *durată relativ scurtă*. Este *micșorată agregarea* indusă prin colagen, adrenalină și ADP. În plus, sulfinpirazona *micșorează capacitatea de aderare* a plachetelor de endoteliul vascular lezat și *prelungește timpul de supraviețuire* a acestora în bolile tromboembolice.



Studii clinice controlate, făcute la bolnavi care au avut un *infarct miocardic*, au arătat că sub tratamentul cu sulfinpirazonă, pe timp de 8 luni, mortalitatea scade cu aproape 50%; frecvența reinfarctizării este de asemenea semnificativ redusă. Cercetarea comparativ cu acidul acetilsalicilic a arătat o eficacitate asemănătoare. La bolnavii cu un accident vascular cerebral în antecedente sulfinpirazona nu s-a dovedit eficace, nici relativ la recăderi, nici la mortalitate. Au fost semnalate unele rezultate favorabile privind reducerea accidentelor tromboembolice la purtătorii de valve cardiace artificiale și la bolnavii cu șunturi arteriovenoase.

Sulfinpirazona se absoarbe repede din intestin. Se elimină în majoritate sub formă neschimbată, pe cale renală. Timpul de înjumătățire în plasmă este de 2—5 ore.

Se administrează oral, dozele necesare pentru inhibarea funcțiilor plachetare fiind de 200 mg de 4 ori/zi (la mese, sau cu lapte). La bolnavii coronarieni tratamentul se administrează pe perioade lungi, începînd cu a 2-a lună de la infarctul acut.

Reacțiile de *intoleranță gastrică* sînt relativ frecvente. Au fost semnalate, de asemenea, rareori, sîngerări gastrointestinale, exanteme cutanate și, foarte rar, anemie, leucopenie, trombocitopenie, agranulocitoză. În general se apreciază că este mai greu suportată decît acidul acetilsalicilic.

Sulfinpirazona este contraindicată la bolnavii cu ulcer gastric sau duodenal, la cei cu boli parenchimatoase renale sau hepatice grave, ca și în prezența alergiei la medicament și la compușii înrudiți, cu nucleu pirazolic (aminofenazonă, noraminofenazonă, fenilbutazonă etc.). Litiaza uratică și nefropatia gutoasă sînt alte contraindicații. Este necesară prudență atunci cînd se asociază cu alte antiagregante plachetare și cu anticoagulante. De asemenea trebuie avut în vedere că sulfinpirazona crește și prelungește efectul antidiabeticelor orale, a sulfamidelor și penicilinelor.

Dipiridamolul *(dipyridamol, cleridium, persantin)*, medicament cunoscut, dar puțin eficace ca antianginos, este un inhibitor al funcțiilor plachetare. Dipiridamolul *prelungește durata de supraviețuire a plachetelor*, scurtată la purtătorii de valvule cardiace artificiale, *micșorează capacitatea de aderare* a plachetelor *in vitro*, *diminuează agregarea* și reacția de eliberare indusă de ADP, adrenalină, colagen și trombină. Biochimic a fost descrisă *o creștere a cantității de AMPc* în plachete, ca urmare a inhibării fosfodiesterazei (cu împiedicarea consecutivă a desfacerii adenilatului ciclic).

Administrat în doze mari, 300—800 mg/zi, dipiridamolul poate reduce incidența emboliilor la *purtătorii de valvule protetice*. Se poate asocia medicației anticoagulante. Asocierea cu aspirina permite folosirea de doze mai mici (100 mg/zi). Eficacitatea profilactică în accidentele cerebrovasculare și la coronarieni nu a fost dovedită.

Ca reacții adverse au fost semnalate cefalee vasculară, greață și vomă, care sînt frecvente la dozele mari.

Ticlopidina *(ticlopidine, ticlid)* este un compus de sinteză care *diminuează adezivitatea și agregarea plachetară* și prelungește timpul de

sîngerare. Sub influența medicamentului se produce o creștere a cantității de prostaglandine endoplachetare cu funcție antiagregantă — PGE_2, PGD_2. Efectul se instalează în 1—4 zile de la începerea tratamentului și se poate menține pînă la 4 zile după oprirea acestuia.

Se administrează oral 0,25—0,50 g/zi (la mese), fiind utilă îndeosebi pentru prevenirea și *corectarea tulburărilor plachetare induse prin circuitele extracorporeale*, în chirurgie și în hemodializa cronică.

Ticlopidina poate provoca tulburări digestive minore. Este contraindicată în hemopatiile cu timp de sîngerare prelungit. Asocierea cu anticoagulante, acid acetilsalicilic, sulfinpirazonă și cu antiinflamatorii nesteroidiene impune supraveghere atentă.

Dextranul 70 este un polizaharid care formează o soluție coloidală, folosită ca substituent de plasmă. Inhibă funcțiile plachetare *in vivo* și poate prelungi timpul de sîngerare. Ameliorează microcirculația și împiedică staza, diminuînd procesul de formare a agregatelor plachetare și scăzînd hipercoagulabilitatea sîngelui. Este util pentru *profilaxia trombozelor după intervențiile chirurgicale*, ginecologice și ortopedice. Se introduce intravenos în soluție de 6%, 250—500 ml la începutul anesteziei, 500 ml la sfîrșitul intervenției chirurgicale, în prima zi și a doua zi după aceasta, apoi de 2 ori/săptămînă, tot timpul cît bolnavul păstrează repaus la pat.

Ca efecte nedorite poate provoca senzație de greutate în piept și *wheezing*, erupții urticariene, rareori reacții anafilactice grave. Este contraindicat la bolnavii cu anemie severă, trombocitopenie și hipofibrinogenemie.

17.2. ANTICOAGULANTELE

Anticoagulantele sînt medicamente care *împiedică procesul coagulării*, acționînd la nivelul sistemului plasmatic responsabil de gelificarea sîngelui.

Sistemul plasmatic al coagulării este format dintr-un grup de 13 proteine și glicoproteine, activate secvențial în cadrul unor reacții înlănțuite, în cascadă, la care participă ca substrat, accelerator sau enzimă. Prima reacție esențială constă, în activarea factorului X. Aceasta se poate realiza pe cale intrinsecă, incluzînd factorul XII (activat prin contactul cu o suprafață procoagulantă și sub influența sistemului kininic plasmatic), factorul XI, factorul IX și factorul VIII (cuplat, împreună cu ionii de calciu, cu o fosfolipidă plachetară). O altă cale de activare este cea extrinsecă, implicînd un complex care cuprinde tromboplastina tisulară (factorul III) și factorul VII. Cea de-a doua reacție esențială constă în transformarea protrombinei în trombină sub influența unui complex format din factorul X activat, ioni de calciu și factorul V activat, cuplat de o fosfolipidă plachetară. Acest complex, cu funcție protrombinazică, exercită o acțiune proteolitică asupra protrombinei, din care desface un fragment peptidic, rezultînd trombină. Produsul final al coagulării plasmatice este fibrina, care se formează prin polimerizarea fibrinogenului, modificat sub acțiunea proteolitică a trombinei. Rețeaua tridimensională de fibrină este stabilizată sub acțiunea transglu-

taminazică a factorului XIII. Cheagul roşu rezultat este consolidat prin sinereză şi retracţie, realizînd hemostaza definitivă.

Aşa cum o dovedeşte consumul mare de fibrinogen, coagularea sîngelui, formarea trombusului de fibrină, constituie factorul principal în *tromboza venoasă*. *Staza* determină iniţierea coagulării, rezultînd un *trombus friabil*, slab fixat de peretele venos, capabil să genereze *accidente embolice*. Imobilizarea la pat după intervenţii chirurgicale şi ortopedice, infarct de miocard etc., favorizează tromboza venoasă. Riscul creşte considerabil în situaţiile care amplifică staza venoasă, cresc vîscozitatea sîngelui sau dezechilibrează balanţa coagulolitică fiziologică: insuficienţă cardiacă, policitemie, macroglobulinemie, cancer, folosirea de anticoncepţionale orale etc.

Considerînd importanţa coagulării în tromboza venoasă, anticoagulantele sînt utile îndeosebi pentru *profilaxia primară a trombozei ve-*

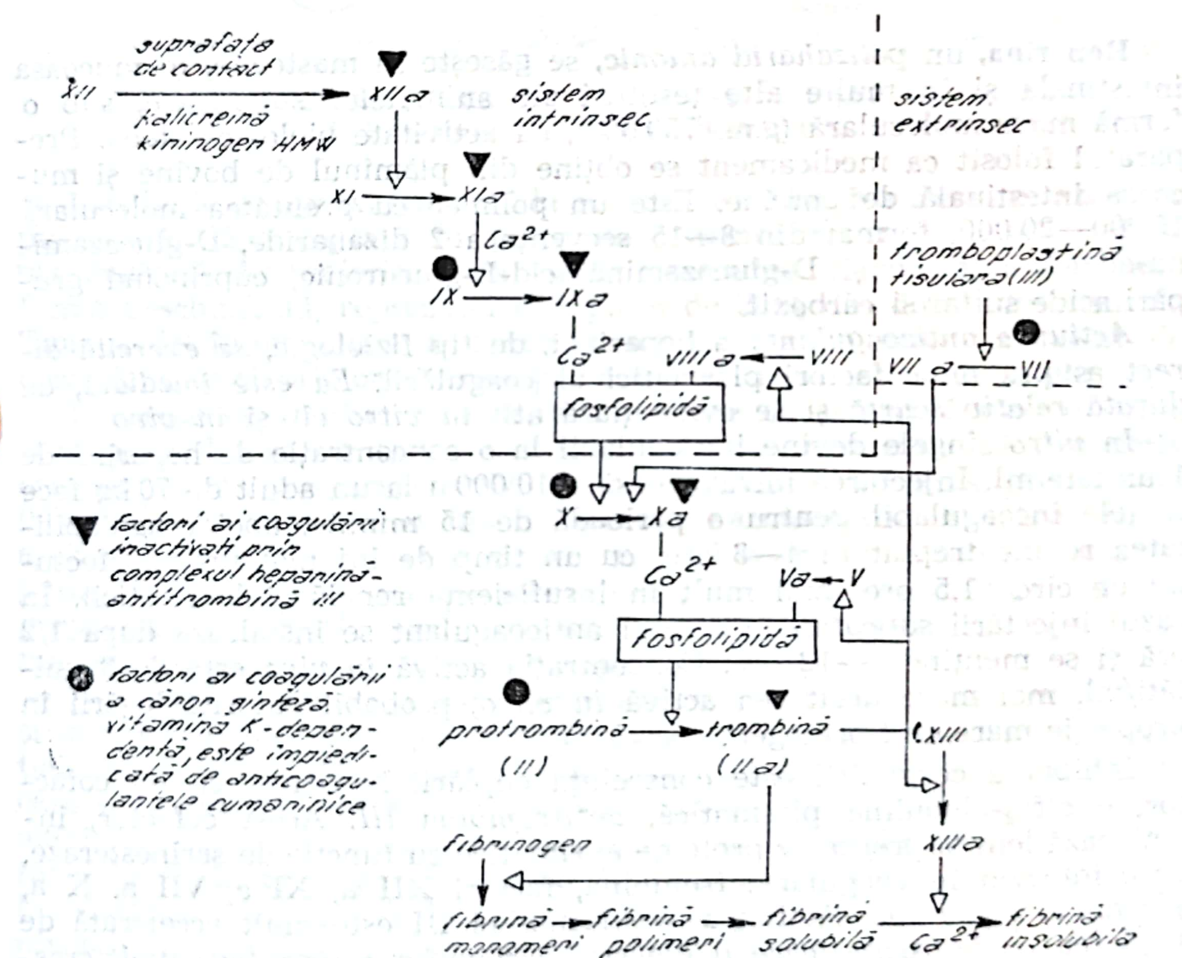


Fig. 59. — Coagularea sîngelui şi locul de acţiune a heparinei şi anticoagulantelor cumarinice.

noase, împiedicînd generarea trombusului, ca şi pentru *profilaxia secundară*, împiedicînd extinderea cheagului şi accidentele embolice. De asemenea pot fi folosite la purtătorii de valvule cardiace protetice (de preferat în asociaţie cu antiagregante plachetare).

Tratamentul cu anticoagulante trebuie controlat clinic și biologic, atît în scopul realizării beneficiului terapeutic, cît și pentru a evita accidentele hemoragice prin supradozare.

Complicația majoră este reprezentată de *hemoragii*, care survin de regulă atunci cînd se administrează doze prea mari de anticoagulante, sau pot apare pentru dozele obișnuite, la bolnavii cu insuficiență hepatică sau renală. Riscul este mult crescut în caz de deficit al hemostazei, dobîndit sau congenital, care constituie o contraindicație absolută. Vîrsta înaintată, preexistența unor leziuni care sîngerează sau pretează la sîngerare (ulcer gastroduodenal în evoluție, accidente cerebrovasculare etc.), intervențiile chirurgicale, traumatismele sînt alți factori de risc care contraindică medicația anticoagulantă sau impun prudență, după caz.

17.2.1. HEPARINA

Heparina, un *polizaharid anionic,* se găsește în mastocite, în mucoasa intestinală și în multe alte țesuturi ale animalelor superioare, sub o formă macromoleculară (g.m. 750 000), cu activitate biologică slabă. Preparatul folosit ca medicament se obține din plămînul de bovine și mucoasa intestinală de porcine. Este un polimer cu greutatea moleculară 15 000—20 000, format din 8—15 secvențe a 2 dizaharide, D-glucozamină-acid-L-iduronic și D-glucozamină-acid-L-glucuronic, cuprinzînd grupări acide sulfat și carboxil.

Acțiunea anticoagulantă a heparinei, de tip fiziologic, *se exercită direct* asupra unor factori plasmatici ai coagulării. *Ea este imediată,* de *durată relativ scurtă* și se evidențiază atît *in vitro* cît și *in vivo.*

In vitro sîngele devine incoagulabil la o concentrație de heparină de 1 unitate/ml. Injectarea intravenoasă a 10 000 u la un adult de 70 kg face sîngele incoagulabil pentru o perioadă de 15 minute, apoi coagulabilitatea revine treptat în 4—8 ore, cu un timp de înjumătățire al efectului de circa 1,5 ore (mai mult în insuficiența renală și la cirotici). În cazul injectării subcutanate efectul anticoagulant se instalează după 1/2 oră și se menține 8—12 ore. Concentrația activă *in vivo* este de 3 unități/ml, mai mare decît cea activă *in vitro,* probabil datorită legării în proporție mare de fibrinogen.

Inhibarea coagulării este consecința cuplării heparinei cu un cofactor, o alfa$_2$-globulină plasmatică, *antitrombina III.* Acest cofactor, inactivează lent și progresiv proteine enzimatice cu funcție de serinesteraze, care intervin în coagulare: trombină, factori XII a, XI a, VII a, X a, plasmină, kalicreină. Acțiunea antitrombinei III este mult accelerată de cuplarea cu heparina, care îi determină modificarea conformației, crescîndu-i afinitatea pentru proteinele coagulării. *Factorul X a* și *trombina* sînt foarte sensibili, fiind inactivați în prezența urmelor de heparină. Aceasta explică de ce hipercoagulabilitatea este diminuată chiar la doze mici de anticoagulant, în timp ce efectul terapeutic în condiții de tromboză manifestă necesită doze mai mari.

Heparina *clarifică plasma lipemică.* Efectul se exercită prin intermediul lipoproteinlipazei, enzimă care, eliberată din țesuturi, hidroli-

zează trigliceridele din componența chilomicronilor și lipoproteinelor VLD.

Heparina este inactivă pe cale orală, deoarece este degradată de sucurile digestive. Molecula sa polară nu poate trece prin membrană. Nu se absoarbe prin mucoasa bucală. Se distribuie extracelular, cu un volum

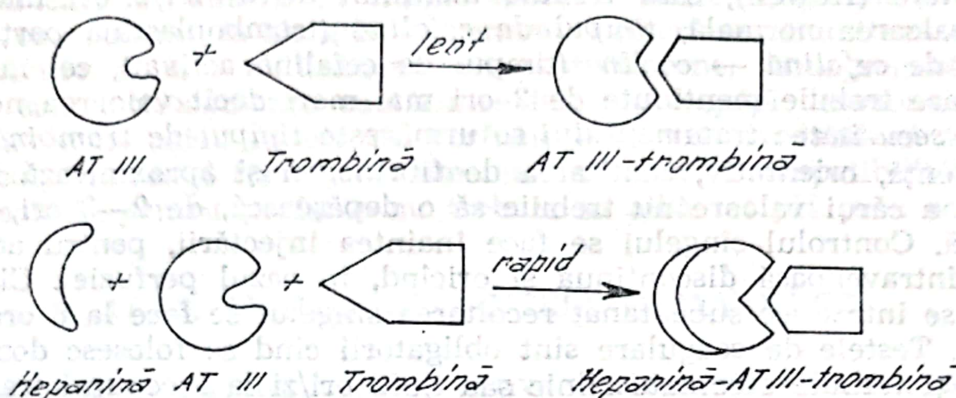


Fig. 60. — Creșterea afinității antitrombinei III (AT III) pentru trombină, sub influența heparinei.

de distribuție de aproximativ 9 l la adultul de 70 kg. Nu trece prin bariera placentară. Este captată în parte de sistemul reticuloendotelial. Este metabolizată în majoritate în ficat. Cantitatea eliminată urinar, sub formă neschimbată, reprezintă mai puțin de 20% din doza administrată. Timpul de înjumătățire a concentrației plasmatice este dependent de doză, fiind de circa o oră, respectiv 2 ore, pentru dozele de 100 și 400 u/kg.

Deoarece compoziția diferitelor preparate de heparină este diferită, aceasta se dozează obișnuit biologic. *Unitatea internațională* (respectiv cea națională) corespunde activității anticoagulante specifice produsă de 0,0077 mg etalon internațional (național). Farmacopeea Română (ediția a IX-a) prevede că heparina trebuie să aibă o activitate biologică de cel puțin 95 u.i./mg, cînd este preparată din plămîni și 140 u.i./mg cînd este preparată din alte țesuturi (raportat la substanța uscată). În mod obișnuit se consideră că 100 unități corespund la 1 mg.

Heparina se poate introduce *intravenos,* discontinuu sau în perfuzie, și *subcutanat.* Pentru injectarea intravenoasă se recomandă o doză inițială de 10 000 u *heparină-sare sodică,* urmată de 5 000—10 000 u la fiecare 4—6 ore (de preferință printr-un cateter lăsat pe loc). La copii se administrează inițial 100 u/kg, apoi 50—100 u/kg la fiecare 4 ore. Perfuzia la adult se face introducînd la început 5 000—10 000 u direct în tubul către venă, apoi 1 000 u/oră cu debit constant (cîte 100 ml *soluție glucozată izotonă,* conținînd 6 000 u, pentru fiecare 6 ore). În scop profilactic se recomandă injectarea subcutanată de doze mici de *heparină-sare calcică (calciparine)* — cîte 5 000 u la fiecare 8—12 ore. Acest preparat conține 25 000 u/ml, permițînd injectarea de cantități mici — cîte 0,2 ml odată (volumul mare de lichid poate fi cauză de hemoragie).

Dozarea anticoagulantului trebuie făcută cu grijă, pentru a obține efectul terapeutic fără accidente hemoragice. De aceea este necesară supravegherea clinică și biologică a bolnavului. Coagularea sîngelui sub

heparină se investighează folosind teste de eficacitate, care explorează coagulabilitatea globală și teste de securitate, care evaluează factorii interesați specific de anticoagulant. Pentru urmărirea *eficacității* se folosesc: *timpul de coagulare* (Lee-White), cel mai puțin sensibil, care trebuie menținut de 2—3 ori mai mare decît valoarea normală, *timpul de recalcifiere* (Howell), care trebuie menținut de 2—2 1/2 ori mai mare decît valoarea normală, *timpul de cefalină* (tromboplastină parțială) și *timpul de cefalină — caolin* (timpul de cefalină activat), cel mai sensibil, care trebuie menținute de 2 ori mai mari decît valoarea normală. Pentru *securitatea tratamentului* se urmărește *timpul de trombină* (pune în evidență, orientativ, cantitatea de fibrinogen și aproximează heparinemia), a cărui valoare nu trebuie să o depășească, de 2—3 ori, pe cea normală. Controlul sîngelui se face înaintea injectării, pentru administrarea intravenoasă discontinuă și oricînd, în cazul perfuziei. Cînd heparina se introduce subcutanat recoltarea sîngelui se face la 6 ore de la injecție. Testele de coagulare sînt obligatorii cînd se folosesc doze mari curativ și trebuie efectuate zilnic sau de 2 ori/zi la începutul tratamentului.

Prin acțiunea sa de tip fiziologic, rapidă și de durată scurtă, heparina este un anticoagulant prețios terapeutic. Ea este indicată pentru *tratamentul trombozelor venoase profunde* (5 000—10 000 u intravenos la fiecare 4—6 ore, timp de 6—10 zile, continuînd cu un anticoagulant cumarinic). Poate fi folosită, fără riscuri, în caz de tromboză venoasă și la femeia însărcinată. Reprezintă medicația de ales în *embolia pulmonară* (sînt necesare doze mari, 10—15 000 u la 4 ore, timp de 12—24 ore, apoi 5—10 000 u la 4 ore, în funcție de testele de coagulare, timp de cel puțin 15 zile, continuînd cu un anticoagulant cumarinic). Alte indicații sînt infarctul acut de miocard, protezele valvulare, cardiopatiile mitrale. In caz de coagulare intravasculară diseminată pot fi utile doze mici de heparină (5 u/kg și oră în perfuzie intravenoasă, în asociație cu transfuzia de plachete).

În ultimul timp injectarea subcutanată de doze mici este larg folosită pentru *profilaxia trombozelor venoase*, după intervenții chirurgicale sau în alte situații (se injectează 5 000 u cu 2 ore înainte de intervenție, apoi cîte 5 000 u la fiecare 8—12 ore, timp de 7 zile, sau mai mult).

Heparina poate fi cauză de *hemoragii*, dar acestea sînt rare cînd tratamentul se face corect. Sîngerările digestive și genitale semnalează de obicei leziuni locale. Frecvența accidentelor hemoragice este mai mare la femeile în vîrstă. Hemoragiile sînt, de regulă, *ușor de controlat*, considerînd durata scurtă a efectului anticoagulant. La nevoie se folosește ca antidot specific *protamina*. În anumite situații, de excepție, heparina poate favoriza trombozele; aceasta se datorește fie consumului antitrombinei III, fie creșterii agregării plachetare prin mecanism imun. Alte accidente, rare, sînt de natură alergică: febră și frison, erupții urticariene, chiar șoc anafilactic, trombocitopenie. S-au semnalat de asemenea alopecie trecătoare și diaree. Folosirea îndelungată poate fi cauză de osteoporoză și fracturi spontane.

Heparina este contraindicată în prezența hemoragiilor sau tendinței la hemoragii, a ulcerului gastric sau duodenal activ, a accidentelor vas-

culare cerebrale, la bolnavii cu endocardită bacteriană acută, după intervențiile pe sistemul nervos central. Este necesară prudență la bolnavii cu hipertensiune arterială, afectarea vaselor retinei, insuficiență hepatică și renală, antecedente ulceroase, vîrstă înaintată. În timpul tratamentului trebuie evitate traumatismele. De asemenea heparina este contraindicată la bolnavii cu alergie specifică la anticoagulant și trebuie folosită cu prudență la alergici, în general. Prescrierea simultană de acid acetilsalicilic și alte antiinflamatorii nesteroidiene, antiagregante plachetare sau anticoagulante cumarinice impune o grijă deosebită (crește riscul de hemoragie). În caz de perfuzie este recomandabil să se evite amestecul, în același flacon, de alte medicamente (incompatibilități multiple); soluția pentru perfuzie nu trebuie să aibă un *p*H prea acid.

17.2.2. ANTICOAGULANTELE CUMARINICE

În această grupă sînt cuprinși cîțiva derivați de 4-hidroxicumarină și de indan-1,3-dionă, care acționează ca *antivitamine K* și sînt *activi pe cale orală*.

Acțiunea anticoagulantelor cumarinice este prezentă numai *in vivo*. Ea se instalează *lent* și este de *lungă durată*. După administrarea unui asemenea anticoagulant se produce diminuarea progresivă a concentrației de protrombină (factor II), factor VII, factor IX și factor X, funcție de timpul de înjumătățire al acestora. Primul afectat este factorul VII, care are un timp de înjumătățire de 4 ore, apoi factorul IX și factorul X (timp de înjumătățire 24, respectiv 36 ore) și, ultimul, protrombina (timp de înjumătățire 4 zile). Sînt necesare 5—7 zile pentru scăderea semnificativă a activității tuturor acestor factori. Durata efectului anticoagulant este de 2—10 zile după întreruperea tratamentului, timp necesar refacerii cantității fiziologice de factori ai coagulării.

Anticoagulantele cumarinice *interferează sinteza hepatică a factorilor coagulării, dependentă de vitamina K*. Ele intervin în faza finală a acestui proces, care constă în introducerea unei a doua grupări carboxil în resturile de acid glutamic de pe proteinele precursoare. Radicalii gama-carboxiglutamici rezultați sînt capabili să lege ionii de calciu, necesari pentru fixarea factorilor activați de fosfolipidele plachetare. Anticoagulantele cumarinice blochează procesul de carboxilare, datorită împiedicării transformării formei epoxi a vitaminei K în forma hidroxichinonică, indispensabilă pentru această reacție. Antagonizarea vitaminei K este probabil de tip competitiv și se datorește analogiei structurale. Ca urmare a deficitului vitaminic apar în plasmă precursori inactivi ai factorilor coagulării interesați — așa-numiții PIVKA *(protein induced by vitamin K absence)*.

Anticoagulantele cumarinice *se absorb bine din tubul digestiv*. În plasmă se *leagă în proporție mare de albumină* (90—99%). Sînt în majoritate metabolizați în ficat; există *variații individuale mari ale vitezei de biotransformare*. Timpul de înjumătățire în plasmă este cuprins între 2,5 ore pentru etilbiscumacetat și 42 ore pentru warfarină. Trec prin bariera placentară și în lapte.

Administrarea se face pe *cale orală*. În general se folosesc inițial doze de atac, 2—3 zile, apoi se continuă cu doze de întreținere. Actualmente există tendința de a recomanda de la început doze relativ mici. Deoarece efectul este deplin abia după 5—7 zile, dozele de întreținere nu trebuie modificate la intervale mai mici.

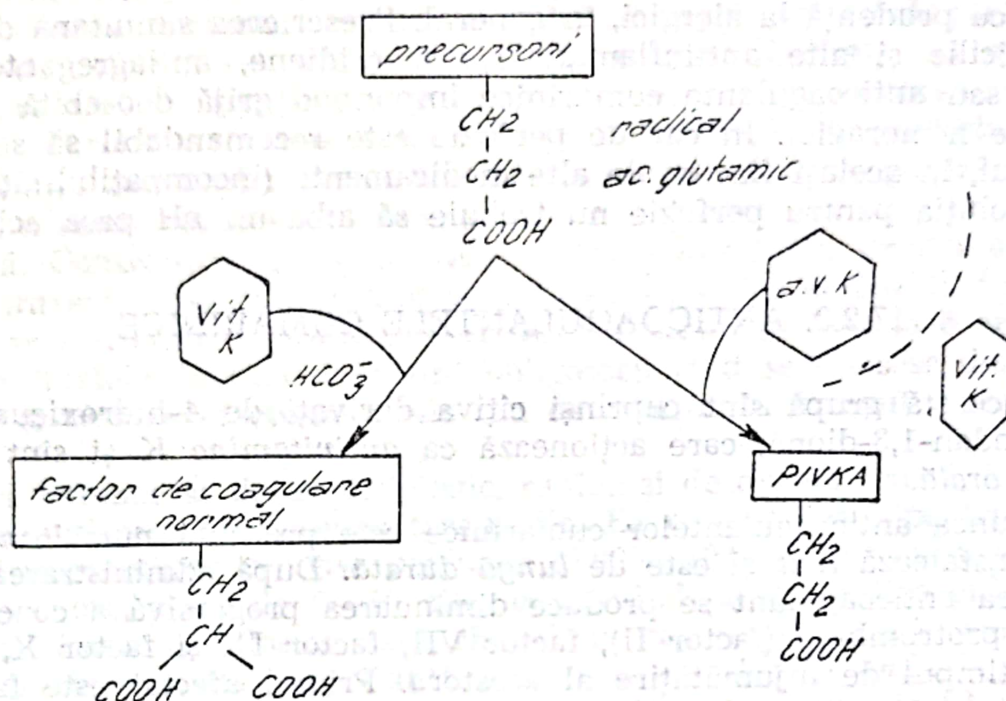


Fig. 61. — **Acțiunea antivitamină K a anticoagulantelor cumarinice.**

Dozarea trebuie obligatoriu controlată prin probe de laborator. Pentru *aprecierea eficacității* se efectuează, ca și în cazul heparinei, teste care măsoară coagulabilitatea globală — *timpul de recalcifiere, timpul cefalină-caolin,* care trebuie menținute la valori de 2 ori mai mari decît cea normală. Pentru *aprecierea securității* tratamentului, respectiv pentru evitarea accidentelor hemoragice, se urmărește *timpul Quick* (pune în evidență factorii I, II, V, VII și X) sau *trombotestul* (timp Owren, măsoară factorii II, VII, IX și X). Timpul Quick nu trebuie să fie mai mare decît de 2 ori valoarea normală (12 secunde), ceea ce corespunde aproximativ unei activități protrombinice de 25% (normal 100%). În cazul folosirii trombotestului activitatea protrombinică trebuie menținută la 5—15%. Valori sub aceste cifre semnalează un risc mare de hemoragie și impun micșorarea dozei. În cursul tratamentului de atac și al stabilirii dozei de întreținere (în condiții de spitalizare) controlul de laborator se face la 2—3 zile; pentru tratamentul ambulator, de durată, timpul Quick se efectuează la intervale de 2—3 săptămîni.

Anticoagulantele cumarinice sînt actualmente *utilizate limitat* din cauza *maniabilității* lor *dificile*. Ele nu pot fi folosite ca medicație de urgență, deoarece efectul se instalează lent — se recomandă începerea tratamentului cu heparină și continuarea cu un anticoagulant cumarinic (introdus cu 36—48 ore înaintea opririi heparinoterapiei).

În *trombozele extensive ale venelor profunde* la nivelul membrelor inferioare, tratamentul se începe cu heparină intravenos, fiind continuat, după 2—7 zile, cu anticoagulantul oral, care se administrează 6—12 săptămîni (mai mult în caz de recidivă). Anticoagulantele cumarinice sînt utilizate și pentru *profilaxia trombozelor venoase și a accidentelor embolice* consecutive, după intervențiile chirurgicale, în condiții de risc crescut (sînt inferioare însă heparinei, injectată în doze mici subcutanat). De asemenea pot fi administrate timp îndelungat în caz de tromboflebite recurente. Mulți chirurgi consideră că bolnavii cu valvule cardiace protetice trebuie tratați toată viața cu anticoagulante. Grefa de venă coronariană, ca și grefele sau endarteriectomia la alte niveluri, recomandă de asemenea administrarea de anticoagulante orale timp de circa 3 luni. Bolnavii cu hipertrofie de atriu stîng prin stenoză mitrală pot beneficia de tratamentul anticoagulant, îndeosebi înainte de defibrilare sau dacă prezintă embolii recurente. Rezultatele obținute în infarctul de miocard sînt în general pozitive pentru tratamentul de scurtă durată, dar discutabile pentru administrarea îndelungată. În accidentele cerebrovasculare beneficiul este depășit de riscul sîngerării intracraniene. În general, în toate situațiile de tromboză arterială sînt de preferat antiagregantele plachetare.

Accidentele hemoragice sînt *frecvente* în cursul tratamentului cu anticoagulante cumarinice. Ele sînt favorizate de riscul mare de supradozare, legat de variațiile individuale în comportarea farmacocinetică, precum și de interferențele determinate de diferite stări patologice sau de unele medicamente asociate. Ulcerul în evoluție, leziunile canceroase, hipertensiunea arterială, traumatismele și alte leziuni care pretează la sîngerare, pot declanșa hemoragia chiar la dozele obișnuite. Se pot produce, în ordine descrescîndă a frecvenței, echimoze, hematurie, metroragie, melenă sau scaune cu sînge, epistaxis, hematoame, gingivoragii, hemoptizie, hematemeză. Pericolul hemoragiilor abundente este mare, ținînd seama de efectul anticoagulant prelungit. De aceea aceste medicamente trebuie folosite sub control medical, cu investigarea periodică obligatorie a coagulării sîngelui. Dacă în timpul tratamentului devine necesară o intervenție chirurgicală, se continuă medicația anticoagulantă, antagonizîndu-i efectul pentru 3—4 zile prin administrarea unei doze unice de 5 mg fitomenadionă, cu o zi înaintea operației; o altă posibilitate constă în înlocuirea cumarinicului prin doze mici de heparină, injectate subcutanat, timp de 3 zile preoperator și 3 zile postoperator. Hemoragiile provocate de anticoagulantele orale se tratează cu *fitomenadionă*, care este antidotul specific; în cazurile grave se fac transfuzii cu plasmă proaspătă sau concentrate de complex protrombinic.

Alte reacții adverse, rare, constau în erupții cutanate, febră, leucopenie, probabil de natură alergică. Foarte rar pot apărea leziuni necrotice ale pielii, mai ales la nivelul sînilor, de patogenie neprecizată. Derivații de indandionă sînt relativ toxici — s-au semnalat leziuni hepatice, leziuni renale, diaree severă.

Anticoagulantele orale sînt contraindicate în prezența sindroamelor hemoragice, a leziunilor susceptibile de sîngerare, în caz de intervenții operatorii neurologice sau oculare, la bolnavii cu ulcer gastroduodenal

în evoluție sau recent, cu hipertensiune arterială malignă sau cu accidente cerebrovasculare. Nu trebuie folosite în caz de insuficiență hepatică sau insuficiență renală gravă; în general se impune prudență la hepatici și la renali. Alergia specifică este o altă contraindicație. Utilizarea în timpul sarcinii și alăptării nu este recomandabilă. La bătrîni este necesară grijă deosebită. În caz de intervenții chirurgicale sau extracții dentare tratamentul se modifică, după caz; administrarea nu trebuie începută mai curînd de 3 zile după operație. Injecțiile intramusculare, infiltrațiile, puncția seroaselor sînt interzise. Lipsa posibilității de control periodic al coagulării reprezintă o contraindicație absolută. Bolile intercurente, asocierea altor medicamente ca și întreruperea administrării acestora impun reajustarea dozelor de anticoagulant, în funcție de timpul Quick.

Efectul anticoagulantelor cumarinice poate fi modificat de o serie de *stări patologice*. Stările de deficit de vitamină K, bolile hepatice (sinteză insuficientă a factorilor coagulării), insuficiența cardiacă, cresc efectul anticoagulant. Hiperlipidemiile, diabetul, hipotiroidismul micșorează efectul. Au fost semnalate cazuri rare de rezistență ereditară la anticoagulantele cumarinice.

Interacțiunile medicamentoase pot avea consecințe nedorite, favorizînd accidentele hemoragice, sau invers, crescînd riscul trombozării. *Acidul acetilsalicilic, fenilbutazona* și alte antiinflamatorii nesteroidiene, asociate anticoagulantelor cumarinice, pot provoca hemoragii, uneori severe, intervenind prin mai multe mecanisme: inhibarea funcțiilor plachetare și, la dozele mari, scăderea sintezei protrombinei, lezarea mucoasei gastrointestinale, deplasarea moleculelor de anticoagulant de pe proteinele plasmatice, cu creșterea proporției moleculelor libere active, inhibarea metabolizării acestora. Alte *medicamente care măresc pericolul de hemoragie* sînt: clofibratul (are acțiune antiagregantă plachetară, deplasează anticoagulantele cumarinice de pe proteinele plasmatice, crește catabolismul factorilor coagulării), sulfamidele și cotrimoxazolul (deplasează de pe proteinele plasmatice și inhibă metabolizarea anticoagulantelor), disulfiramul, metronidazolul, cloramfenicolul (inhibă metabolizarea anticoagulantelor), hormonii tiroidieni (cresc catabolizarea factorilor coagulării), oleul de parafină administrat timp îndelungat (micșorează absorbția vitaminelor K), antibioticele cu spectru larg administrate oral, timp îndelungat (scad disponibilul de vitamină K prin distrugerea florei intestinale). *Fenobarbitalul* și alte barbiturice, glutetimida, rifampicina, griseofulvina micșorează eficacitatea anticoagulantelor cumarinice, datorită acțiunii inductoare enzimatice, cu creșterea consecutivă a procesului de bioinactivare a acestora. Asocierea fenobarbitalului determină micșorarea concentrației plasmatice de anticoagulant și mărește riscul de tromboză, făcînd necesară creșterea dozelor. După oprirea tratamentului cu fenobarbital nivelul concentrației plasmatice de anticoagulant crește, ceea ce poate duce la hemoragii, dacă doza nu este scăzută corespunzător. Alte *medicamente* care pot *micșora eficacitatea anticoagulantelor cumarinice* sînt: colestiramina (interferă cu absorbția intestinală a anticoagulantelor) și estrogenii (stimulează sinteza de factori plasmatici ai coagulării).

La rîndul lor, anticoagulantele cumarinice pot influența efectele altor medicamente: sulfamide antidiabetice (favorizarea reacțiilor hipoglicemice), fenitoină (creșterea toxicității), datorită probabil competiției pentru aceleași mecanisme biochimice de inactivare.

Actualmente se folosesc cîteva preparate anticoagulante cu structură cumarinică și indandionică, care diferă prin dozele active, timpul de instalare și durata efectului.

Acenocumarolul *(acenocumarol, nicoumalone, sintrom)* este un derivat 4-hidroxicumarinic. Efectul anticoagulant începe la 24—36 ore de la administrarea primei doze și este de *durată relativ scurtă* — se menține 48—72 ore după oprirea tratamentului. Timpul de înjumătățire este de 8,7 ore, dar parte dintre metaboliți rămîn activi. Are *potență mare;* dozele obișnuite sînt de 4 mg/zi (în 2 prize) primele 2 zile, apoi întreținere cu 1—2 mg/zi (într-o singură priză), în funcție de testele care măsoară coagulabilitatea globală și activitatea protrombinică. Tratamentul trebuie individualizat. În afara riscului accidentelor hemoragice, provoacă, rareori, erupții cutanate (urticarie, dermatite), greață, diaree, alopecie reversibilă.

Biscumacetatul de etil *(ethyl biscoumacetate, ethyldicumarin, tromexan)* este un derivat de cumarină cu acțiune relativ rapidă și de *durată relativ scurtă* — se instalează în 18—24 ore și se menține 36—48 ore. Timpul de înjumătățire este de 2,5 ore. Potența este comparativ mică — dozele recomandate sînt de 0,6—1,2 g pe zi în prima zi, 0,3—0,6 în a doua, apoi 0,3—0,45 g/zi. Provoacă relativ frecvent erupții cutanate și fenomene de iritație gastrointestinală.

Warfarina *(warfarine, coumadin)* este un derivat cumarinic cu *efect lent* și *de lungă durată* — se instalează în 37—60 ore și se menține 5—7 zile. Timpul de înjumătățire este de 35—42 ore. Dozele recomandate sînt de 10—15 mg/zi în primele zile, apoi întreținere cu 2—15 mg. Ca efecte nedorite s-au semnalat urticarie, dermatită, febră, necrodermatoză hemoragică, greață, vărsături, crampe abdominale, diaree.

Fenprocumona *(phenprocoumon, liquamar, marcumar),* derivat de cumarină cu proprietăți asemănătoare warfarinei, are *efect lent și prelungit* — se instalează în 48—72 ore și durează 8—10 zile. Timpul de înjumătățire este de 6 zile. Se recomandă în doză de 21 mg în prima zi, 9 mg în a doua apoi întreținere cu 0,5—0,6 mg/zi. Provoacă relativ frecvent greață, diaree, erupții cutanate.

Difenadiona *(diphenadione, depaxin)* este un derivat indandionic cu acțiune anticoagulantă *foarte durabilă,* corespunzător unui timp de înjumătățire de 2—3 săptămîni. Se administrează în prima zi 20—30 mg, în a doua 10—15 mg, apoi 2,5—5 mg/zi. Provoacă uneori tulburări digestive iritative.

17.3. MEDICAȚIA FIBRINOLITICĂ

Medicamentele fibrinolitice sau *trombolitice* sînt *capabile să lizeze cheagul de fibrină.* Din această categorie fac parte *streptokinaza* și *urokinaza,* produși naturali care *activează indirect sau direct plasminogenul* din plasmă, cu formarea de plasmină. Plasmina este o enzimă proteolitică — serinprotează — care desface îndeosebi legăturile argi-

nină-lizină din molecula fibrinei, a fibrinogenului și a unor factori plasmatici ai coagulării (factorii II, V, VIII și IX).

Folosite ca medicament, streptokinaza și urokinaza acționează mai ales la nivelul cheagului de fibrină, deoarece acesta protejează plasmina formată de influența antiplasminelor circulante.

Fibrinoliticele, introduse în perfuzie intravenoasă, sînt indicate în cazuri selecționate de *embolie pulmonară* și de *tromboze venoase profunde*. Sînt de ales în emboliile pulmonare grave, cu modificări hemodinamice, sau cu evidențierea unei ocluzii lobare sau segmentare, unde sînt superioare heparinei. De asemenea pot fi avantajoase la bolnavii cu tromboflebită ileofemurală severă. Trebuie administrate precoce, deoarece trombușii vechi (mai mult de 7 zile) sînt relativ rezistenți la fibrinoliză. Tratamentul, de scurtă durată, se continuă cu anticoagulante. Alte indicații, mai puțin importante, sînt trombozele acute ale arterelor membrelor și obliterările arteriale cronice, atunci cînd intervenția chirurgicală nu este indicată. Au fost semnalate rezultatele favorabile și în infarctul acut de miocard, cu condiția administrării în primele 12 ore. În general însă, folosirea medicației fibrinolitice, îndeosebi a urokinazei, este mult limitată de prețul prohibitiv.

Fibrinoliticele pot provoca *accidente hemoragice,* interferind procesul de hemostază. Pot surveni sîngerări ușoare după injecții intravenoase sau subcutanate, hematoame (injecțiile intramusculare sînt contraindicate timp de 2 săptămîni), sîngerări postangiografie, microhematurii, gingivoragii, sîngerări hemoroidale. Mai rare sînt hemoragiile masive intestinale și urologice (apar mai ales în caz de leziuni preexistente). Sîngerările intracraniene (care au o frecvență de circa 1%) pot avea consecințe grave. Pretratamentul sau asocierea de heparină, anticoagulante cumarinice, antiagregante plachetare (acid acetilsalicilic, fenilbutazonă, dextran) cresc riscul hemoragiilor. Dacă apar hemoragii grave sub tratament fibrinolitic se administrează *aprotinină, acid aminocaproic* (inhibitoarele fibrinolizei) și la nevoie, *fibrinogen uman.*

Pentru a asigura eficacitatea și a evita hemoragiile, tratamentul fibrinolitic se efectuează sub supraveghere clinică și controlînd *timpul de trombină* (dependent de cantitatea de fibrinogen), care trebuie menținut de 2—4 ori mai mare decît valoarea normală. Dacă, prin reglarea dozei, aceasta nu este posibil, se asociază heparină (500—800 u/oră), pentru mărirea eficacității, sau se întrerupe medicația, pentru evitarea sîngerării.

Alte efecte nedorite posibile sînt reacțiile alergice (mai frecvente pentru streptokinază), febră, cefaleea, lombalgia, durerile articulare.

Fibrinoliticele sînt contraindicate în prezența hemoragiilor sau scurt timp după acestea, la bolnavii cu diateze hemoragice, în situațiile cu risc de sîngerare locală — de exemplu la ulceroși, la bolnavii cu hipertensiune arterială (valori stabile mai mari de 200 mmHg pentru presiunea sistolică și/sau 100 mmHg pentru cea diastolică), la cei cu stări septice, endocardită lentă, pancreatită acută, ictus în ultimele 3 luni. Nu se administrează timp de 6 zile după intervențiile chirurgicale. Bolile hepatice grave, bronșiectazia cu tendință la hemoptizie, diabetul sever, tuberculoza cavitară, litiaza urinară, cateterul vezical *à demeure,*

reprezintă contraindicații relative. Folosirea în tromboza acută a arterelor periferice necesită multă grijă, datorită pericolului mare de embolii. Vîrsta înaintată și ateroscleroza avansată impun prudență. Administrarea în prima jumătate a sarcinii este riscantă (dezlipirea placentei); nu este recomandabilă folosirea la mai puțin de 4 zile după naștere.

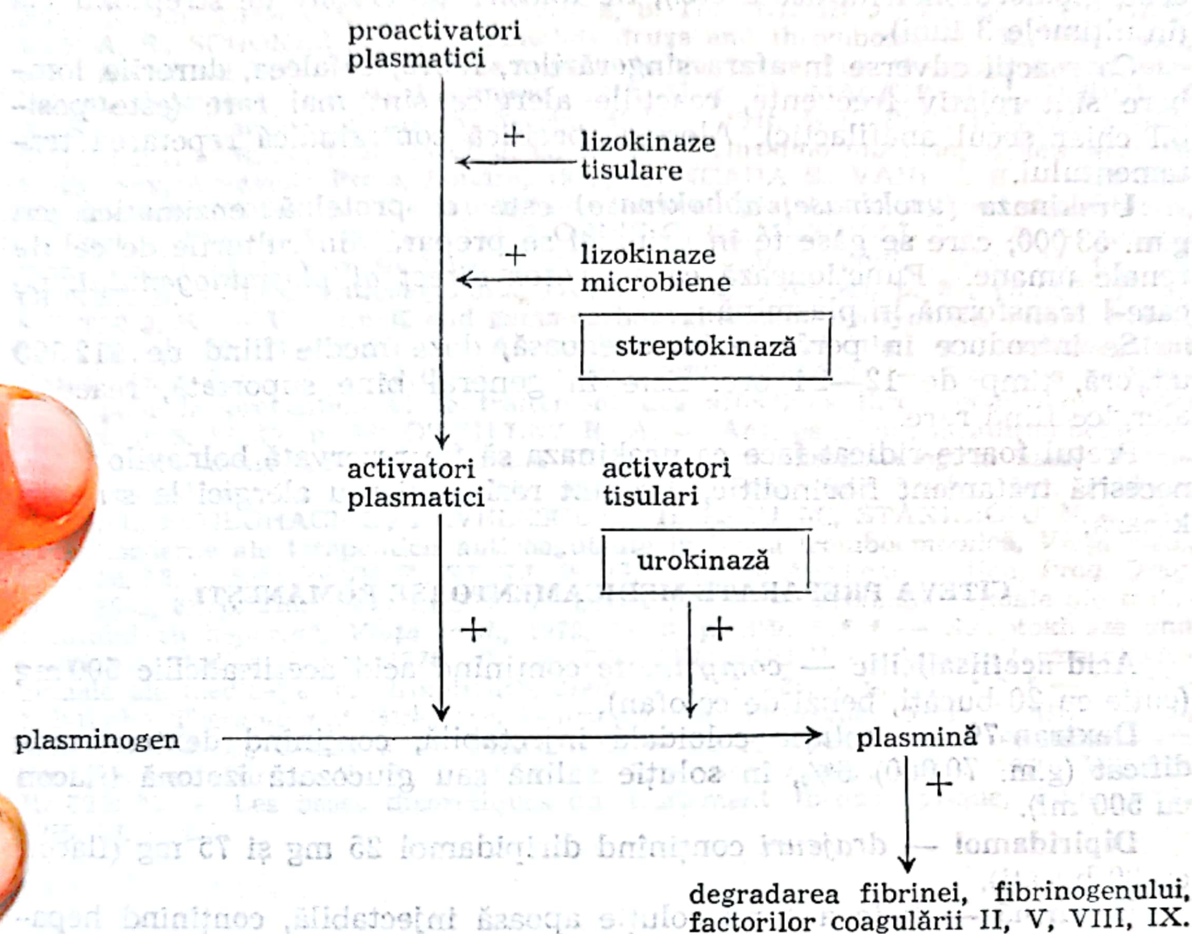


Fig. 62. — Sistemul fibrinolitic și locul de acțiune a streptokinazei și urokinazei.

Streptokinaza *(streptokinase, streptase)* este o proteină cu g.m. 47 000, obținută din filtratul culturii de streptococ beta-hemolitic grup H (Lancefield). Acționează ca un *activator indirect al sistemului fibrinolitic;* sub influența streptokinazei proactivatorii plasmatici se transformă în activatori ai formării plasminei din plasminogen.

Se introduce în perfuzie intravenoasă, în soluție salină sau glucozată izotone, inițial 250 000 u.i. în 30 minute, apoi cîte 100 000 u.i./oră. Inainte de inceperea tratamentului timpul de trombină și timpul Quick trebuie să fie în limitele normale; în continuare se controlează timpul de trombină de 1—2 ori/zi — acesta trebuie să aibă valori de 2—4 ori mai mari decît cele normale, începînd din a 16-a oră pînă la sfîrșitul administrării. Durata perfuziei depinde de situația clinică — în embolia pulmonară 48 de ore, în tromboza venoasă, pînă la 6 zile.

Majoritatea bolnavilor au *anticorpi față de streptokinază* în sînge, datorită infecțiilor streptococice curente. Aceasta explică necesitatea ad-

ministrării unei doze iniţiale mari, care să depăşească cantitatea de anticorpi. Uneori este necesară stabilirea prealabilă a titrului de anticorpi (prin testul rezistenţei la streptokinază). Medicamentul este contraindicat (este ineficace) la bolnavii cu titru foarte înalt de antistreptokinază, datorat fie unor infecţii streptococice evolutive (reumatism poliarticular acut, glomerulonefrită acută etc.), fie folosirii anterioare de streptokinază (în ultimele 3 luni).

Ca reacţii adverse în afara sîngerărilor, febra, cefaleea, durerile lombare sînt relativ frecvente, reacţiile alergice sînt mai rare (este posibil chiar şocul anafilactic). Alergia specifică contraindică repetarea tratamentului.

Urokinaza *(urokinase, abbokinase)* este o proteină enzimatică cu g.m. 53 000, care se găseşte în urină şi se prepară din culturile de celule renale umane. Funcţionează ca *activator direct al plasminogenului*, pe care-l transformă în plasmină.

Se introduce în perfuzie intravenoasă, doza medie fiind de 112 500 u.i./oră, timp de 12—24 ore. Este în general bine suportată, reacţiile alergice fiind rare.

Preţul foarte ridicat face ca urokinaza să fie rezervată bolnavilor care necesită tratament fibrinolitic, dar sînt rezistenţi sau alergici la streptokinază.

CÎTEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEŞTI

Acid acetilsalicilic — *comprimate* conţinînd acid acetilsalicilic 500 mg (cutie cu 20 bucăţi, benzi de celofan).

Dextran 70 — *soluţie* coloidală injectabilă, conţinînd dextran modificat (g.m. 70 000) 6%, în soluţie salină sau glucozată izotonă (flacon cu 500 ml).

Dipiridamol — *drajeuri* conţinînd diripidamol 25 mg şi 75 mg (flacon cu 30 bucăţi).

Heparină — *fiole* a 1 ml soluţie apoasă injectabilă, conţinînd heparină sodică 5 000 u.i. (38,5 mg) (cutie cu 5 bucăţi).

Trombostop — *comprimate* conţinînd acenocumarol 2 mg (flacon cu 30 bucăţi).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

AKKERMAN J. V., BOUMA B. N., SIXMAN J. J. — Atlas on Hemostasis, Boehringer Ingelheim, 1979; ANGELESCU N. — Complicaţii deosebite ale terapiei anticoagulante, *Viaţa med.*, 1971, *18*, 6, 259; BARROWCLIFFE T. W., JOHNSON E. A., THOMAS D. — Antithrombin III and heparin, *Brit. Med. Bull.*, 1978, *34*, 143; BELL W. R., MEEK A. G. — Guidelines for the use of thrombolytic agents, *N. Engl. J. Med.*, 1979, *301*, p. 1 266; BEYNE P. H. — Surveillance biologique du traitement anticoagulant, *Spectrum*, 1980, *23*, 4, p. 9; BOUVIER G. A. — Plaquettes et thrombogenèse, *Med. Hyg.*, 1977, *35*, 1 232, p. 934; BROZOVIC M. — Oral anticoagulants, vitamin K and prothrombin complex factors, *Brit. J. Haematol.*, 1976, *23*, p. 9; BULLA O., ANDRONESCU S. — Mecanismul biochimic al echilibrului coagulolitic, *Bul. Doc. Centrul Hematologie*, Bucureşti, 1982, 10, p. 1; CLAGETT G. P., COLLINS G. J. — Platelets, thrombo-embolism and the clinical utility of antiplatelet drugs, *Surg. Gynecol. Obstet.*, 1978, *147*, p. 257; COHEN L. S. — Clinical pharmacology of acetylsalycilic acid, *Semin. Thrombos. Haemost.*, 1976, *2*, p. 146; COON W. W. — Some recent developments in the pharmacology of heparin, *J. Clin Pharmacol.*,

1979, *19*, p. 337; COON W. W., WILLIS P. W. — Some aspects of the pharmacology of oral anticoagulants, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1970, *11*, p. 312; COTOI S., VOICULESCU V., PLEŞA O., CATA V. — Administrarea heparinei subcutanat, *Viaţa med.*, 1970, *17*, 8, p. 357; CUTCUDACHE C., BRĂILESCU G., BOLDESCU G., CONSTANTINESCU D., TRAŞCĂ R., DUNĂ D. — Efectul terapiei de lungă durată cu anticoagulante orale (trombostop) asupra unor parametrii ai hemostazei, *Med. int.*, 1981, 9, p. 1 135; GUREVICH M. — Guidlines for the management of anticoagulant therapy, *Semin. Thrombos. Haemost.*, 1976, 2, p. 176; HIRSH J., CADE J. P., GALLUS A. S., SCHONBAUM J. — Platelets drugs and thrombosis, Ed. Karger, Basel, 1972; KAKKAR V. V. — Low dose heparin in the prevention of venous thromboembolism, *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, 1975, *33*, p. 87; MACKIE M. J., DOUGLAS A. S. — Oral anticoagulants in arterial disease, *Brit. Med. Bull.*, 1978, *34*, p. 177; MITCHELL J. R. A., DOMENET J. G. (red.) — Thromboembolism, A new aproach to therapy, Academic Press, Londra, 1977; MONCADA S., VANE J. R. — Arahidonic acid metabolites and the interactions between platelets and blood vessel walls, *N. Engl. J. Med.*, 1979, *300*, p. 1 142; MORRIS G. K., MITCHELL J. R. A. — Clinical management of venous thromboembolism, *Brit. Med. Bull.*, 1978, *34*, p. 169. OLIVER R. — Oral anticoagulants, *Modern Med.*, 1978, *45*, p. 50; OLSON R. E., SUTTIE J. W. — Vitamin K and gama-carboxyglutamate byosyntesis, *Vitam. Horm.*, 1977, *35*, p. 59; O'REILLY R. A. — Vitamin K. and the oral anticoagulant drugs, *Ann. Rev. Med.*, 1976, *27*, p. 245; OSTENDORF P. — Nouvells perspectives pour la prevention et le traitement des affections thromboemboliques, *Ars Medici*, 1978, *33*, 22, p. 56; O'REILLEY R. A. — Anticoagulant, antithrombolic and thrombolytic drugs, in Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, ed. a VI-a, p. 1 347—1 366; Ed. MacMillan, New York, 1980; POP D., POPA I., SCOBOHACI L., PAVELESCU I., ILIESCU M., STĂNICIOIU N. — Aspecte moderne ale terapeuticii anticoagulante în boala tromboembolică, *Viaţa med.*, 1979, *26*, 12, p. 539; RENK E., STOLL W. G. — Orale Antikoagulantien, *Prog. Drug. Res.*, 1968, *22*, p. 226; SĂVULESCU V., DARUTZI A. — Probleme actuale ale tratamentului cu heparină, *Viaţa med.*, 1972, *19*, 8, p. 339; * * * — Streptokinase and urokinase, Medical Letter, 1978, *20*, 8, p. 27; STROESCU V. — Aspecte farmacologice actuale ale medicaţiei antitrombotice, *Med. int.*, 1976, *28*, 5, p. 323; * * * — Thrombolytische Therapie mit Streptase, Behringwerke, Frankfurt, 1981; TOBELEM G., WAUTIER J. L., CAEN J. — Pharmacologie de la thrombose, in Pharmacologie clinique, red. Giroud J. P., 2, p. 1 883; *Exp. Sci. Franç.*, Paris, 1978; VERSTRAETE M. — Les bases theoretiques du traitement thrombolytique, *Path. Biol.*, 1975, *23*, p. 239.

18. ANTITUSIVELE ŞI EXPECTORANTELE

18.1. ANTITUSIVELE

Antitusivele sînt medicamente capabile să calmeze tusea. Efectul lor poate fi evidenţiat la voluntari cărora li se provoacă tuse prin inhalarea de substanţe iritante — de exemplu aerosoli de acid citric — sau la bolnavi tuşitori. Aprecierea eficacităţii terapeutice trebuie să ţină seama de posibilitatea intervenţiei de tip placebo, considerînd componenta psihică şi controlul voluntar al tusei.

Majoritatea antitusivelor îşi datoresc efectul *deprimării formaţiunilor centrale ale reflexului de tuse* — centrul tusei din zona dorsolaterală a bulbului. Este posibilă şi o acţiune periferică de *deprimare a funcţiei receptorilor senzitivi* de la nivelul mucoasei căilor aeriene. *Bronhodilatatoarele* acţionează indirect ca antitusive, împiedicînd bronhoconstricţia generatoare a reflexului de tuse. *Expectorantele* pot de asemenea contribui la calmarea tusei, prin atenuarea iritării zonelor reflexogene endobronşice.

Antitusivele reprezintă o medicaţie simptomatică utilă în situaţiile în care tusea este dăunătoare: tuse neproductivă care oboseşte bolnavul, împiedică somnul (îndeosebi la debilitaţi şi cardiaci), accentuează iritaţia mucoasei laringiene şi traheobronşice, favorizează bronhospasmul (chinte de tuse violente), contribuie la dezvoltarea emfizemului (tusea cronică), declanşează hemoptizia, uşurează pătrunderea materialului infectant în profunzimea tractului respirator (prin inspiraţia brutală care precede tusea), contribuie la diseminarea aerogenă a unor infecţii.

În cazul *tusei intense* sau la *tuşitorii cronici* se recomandă *antitusivele centrale,* de preferinţă cele care nu dezvoltă dependenţă. *Tusea uşoară,* care însoţeşte deseori infecţiile căilor aeriene superioare, nu necesită de obicei administrarea de antitusive; sînt suficiente *ceaiuri conţinînd mucilagii* — de exemplu, *ceaiul de tei,* care calmează mucoasa faringiană iritantă. În *tusea spastică* şi la astmatici este indicată *medicaţia bronhodilatatoare.*

Tratamentul antitusiv trebuie să țină seama că reflexul de tuse are obișnuit caracter de apărare, reprezentînd un mecanism important pentru curățirea și drenarea arborelui traheobronșic. *Staza secrețiilor*, provocată de folosirea nejudicioasă a antitusivelor în prezența hipersecreției bronșice, poate fi mult mai dăunătoare decît tusea.

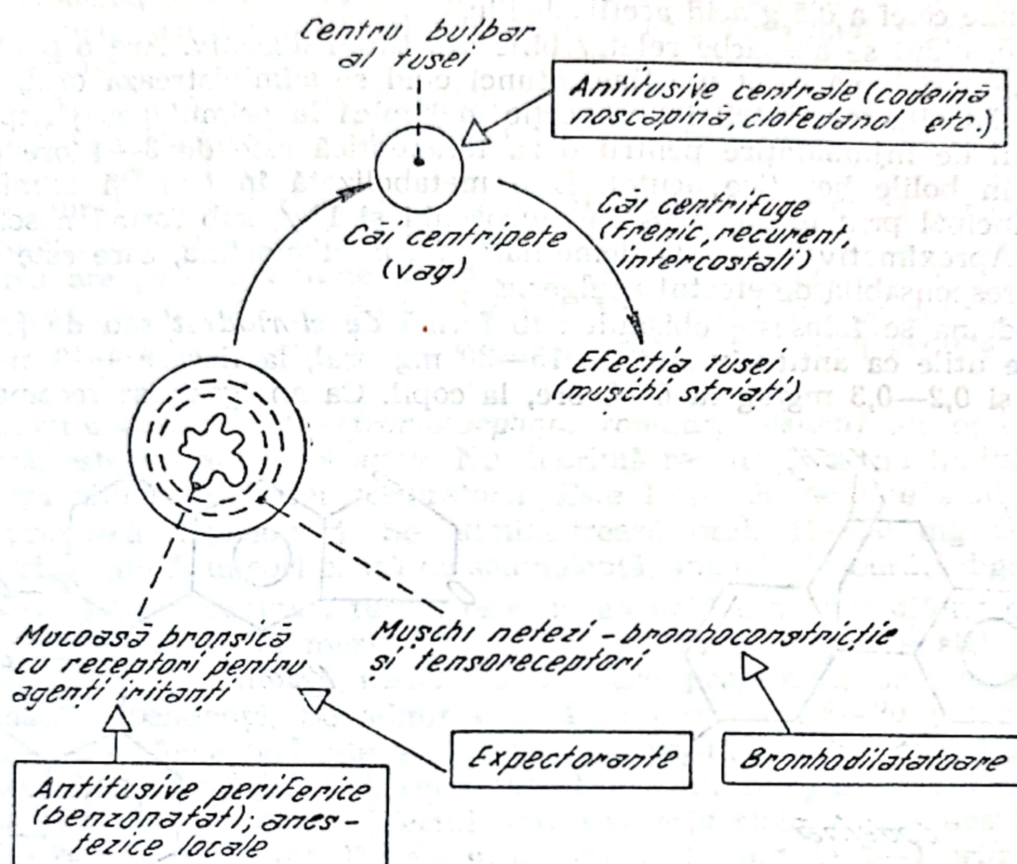


Fig. 63. — Reflexul de tuse; locul de acțiune a antitusivelor și altor medicamente care pot inhiba tusea.

Opiul și **morfina** sînt antitusive active. Ele deprimă centrul tusei și liniștesc implicațiile psihoafective ale tusei supărătoare. Folosirea lor ca antitusive este mult limitată de reacțiile adverse, îndeosebi *riscul mare de dependență severă*. De asemenea morfina inhibă și îngroașă secrețiile traheobronșice, micșorează peristaltismul bronșiolelor și favorizează bronhospasmul, paralizează mișcarea cililor, deprimă respirația, toate efecte secundare dezavantajoase la tușitori.

Opiul și morfina pot fi utile în situații speciale, în care este de dorit asocierea acțiunii antitusive cu cea analgezică și sedativă — la bolnavii cu cancer pulmonar, fracturi de coastă, pneumotorace sub tensiune, infarct pulmonar, anevrism de aortă, hemoptizie etc.

Codeina, metilmorfina, se găsește în opiu în cantități mici. Obișnuit se prepară prin sinteză din morfină.

Are *acțiune antitusivă* datorită predominant *deprimării centrului tusei* din bulb. Efectul este evident la doza de 15 mg și crește odată cu doza, pînă la 60 mg. El se instalează în circa 2 ore de la administrarea

orală și se menține 4—6 ore. Ca și morfina, codeina deprimă respirația (dar la doze ceva mai mari decît cea antitusivă), usucă secrețiile bronșice, favorizează bronhospasmul.

Codeina are *acțiune analgezică* mai slabă decît morfina, comparabilă cu cea a analgezicelor antipiretice. Eficacitatea unei doze de 30 mg corespunde celei a 0,5 g acid acetilsalicilic.

Alcaloidul se absoarbe relativ bine din tubul digestiv. Are o disponibilitate mai bună decît morfina, atunci cînd se administrează oral, probabil datorită inactivării în proporție mai mică la primul pasaj hepatic. Timpul de înjumătățire pentru doza terapeutică este de 3—4 ore (mai mult în bolile hepatice acute). Este metabolizată în ficat și eliminată în principal prin urină, 37% ca glucoronid și 10% sub formă neschimbată. Aproximativ 10% este demetilată, formînd morfina, care este probabil responsabilă de efectul analgezic.

Codeina se folosește obișnuit sub formă de *clorhidrat* sau de *fosfat*. Dozele utile ca antitusiv sînt de 15—30 mg oral, la fiecare 4—6 ore, la adult și 0,2—0,3 mg/kg la 6—8 ore, la copil. Ca analgezic se recomandă

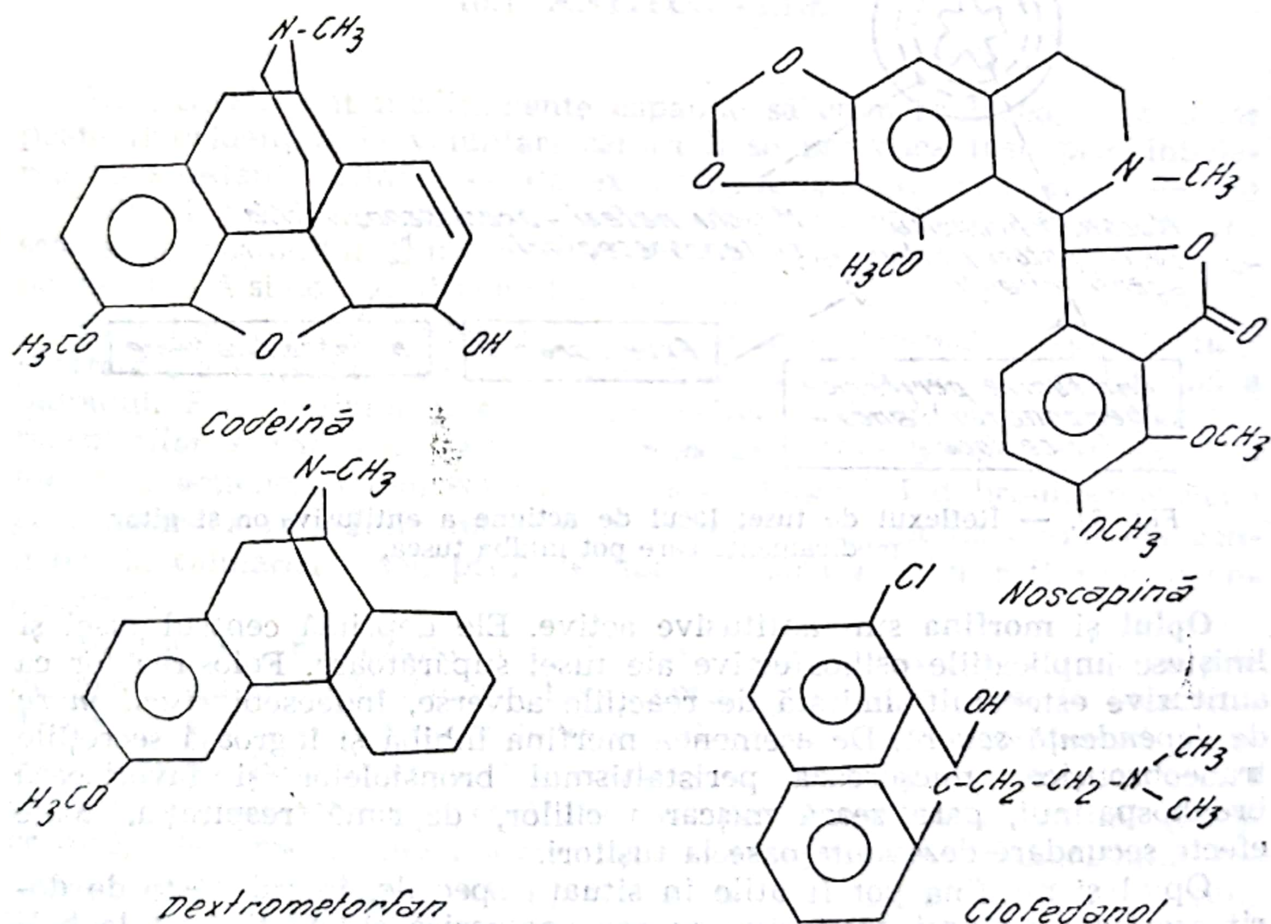


Fig. 64. — **Structura chimică a unor medicamente antitusive.**

15—60 mg odată (obișnuit în asociere cu acidul acetilsalicilic sau alt analgezic antipiretic).

Marele avantaj al codeinei este că *potențialul de a dezvolta dependență este mult mai mic* decît pentru morfină. Reacțiile adverse posibile la dozele terapeutice sînt: constipație, greață, amețeli, disforie, som-

nolență. Fenotiazinele, IMAO, antidepresivele triciclice pot potența efectul deprimant central. La copii, dozele mai mari de 0,3 mg/kg au potențial convulsiv. Codeina trebuie evitată la bolnavii cu insuficiență respiratorie marcată. Folosirea la copiii mici impune prudență.

Etilmorfina *(ethylmorphine, codethyline, dionine)* și **hidrocodona** *(hydrocodone, dicodid, hycodan)*, obținute prin sinteză, au proprietăți asemănătoare codeinei. Riscul dependenței este ceva mai mare pentru hidrocodonă.

Folcodina *(pholcodine)*, morfoliniletilmorfina, are acțiune antitusivă similară celei a codeinei. Deprimă mai puțin respirația. Produce uneori greață și somnolență.

Levopropoxifenul *(levopropoxyphene)*, opioid de sinteză înrudit cu metadona, are proprietăți antitusive centrale și este slab anestezic local. Nu are practic acțiune analgezică. Dozele folosite pentru calmarea tusei sînt de 50—100 mg de 3—4 ori/zi. Nu provoacă dependență. Poate fi cauză de sedare, somnolență, cefalee, amețeli, tulburări vizuale, greață, vomă, diaree.

Dextrometorfanul *(dextrometorphan, romilar, tusilan)* alt opioid de sinteză, este un antitusiv activ. Nu deprimă respirația și nu inhibă motilitatea cililor mucoasei respiratorii. Este lipsit de acțiune analgezică. Nu provoacă dependență. Se administrează oral, 15—30 mg de 3—4 ori/zi. Poate fi uneori cauză de somnolență, amețeli, tulburări digestive.

Noscapina *(noscapine, tusan)* este un alcaloid din opiu diferit chimic și farmacodinamic de morfină. Are acțiune antitusivă, este slab bronhodilatatoare, stimulează respirația. Nu are proprietăți analgezice, nu provoacă dependență. Se administrează în doză de 15—30 mg de 3—4 ori/zi. Ca efecte nedorite s-au semnalat greață, cefalee, amețeli.

Clofedanolul *(clofedanol, calmotusin)* este un compus de sinteză din grupa fenilalchilaminelor. Efectul antitusiv este slab, se instalează lent și este relativ prelungit. Dozele utile sînt de 25 mg de 3—4 ori/zi. Dozele mari pot provoca uscăciunea gurii, amețeli, tulburări de vedere, erupții cutanate.

Benzonatatul *(benzonatate, tessalon)* este un poliglipol înrudit cu procaina. Are acțiune antitusivă atribuită atît deprimării centrului tusei cît și inhibării componentei aferente a reflexului (la nivelul receptorilor pentru tuse din mucoasa respiratorie). Se administrează obișnuit pe cale orală, 100—300 mg de 3—4 ori/zi. Poate provoca, uneori, somnolență, cefalee, amețeli, congestie nazală, diaree, erupții cutanate.

18.2. EXPECTORANTELE

Expectorantele sînt substanțe care favorizează expectorația, *crescînd cantitatea secrețiilor traheobronșice* și *fluidificîndu-le*.

Acțiunea expectorantă se datorește fie *stimulării activității secretorii* a glandelor mucoasei traheobronșice, fie *afectării directe a secrețiilor mucoasei*, cu fluidificarea acestora. Efectul este greu de obiectivat și eficacitatea terapeutică a acestor medicamente — îndeosebi a celor mai vechi — nu este bine stabilită. Ele sînt folosite, cu beneficiu variabil,

în diferite afecțiuni bronhopulmonare cu spută vîscoasă, care nu poate fi eliminată prin mișcările cililor și prin tuse.

Un număr mare de preparate comerciale sau rețete magistrale asociază expectorante, antitusive, bronhodilatatoare, decongestive, antihistaminice, analgezice, antipiretice etc. Aceste asociații, destinate tratamentului polisimptomatic al unor afecțiuni ale căilor aeriene, nu au, de multe ori, o fundamentare farmacodinamică, relațiile de antagonism și incompatibilitățile între diferitele componente sînt frecvente, iar dozele conținute sînt, de regulă, prea mici. Asocierea expectorantelor cu antitusive este irațională, ultimile împiedicînd eliminarea secrețiilor crescute sub influența primelor.

18.2.1. EXPECTORANTELE SECRETOSTIMULANTE

Aceste expectorante își datoresc efectul *stimulării activității glandelor seroase* din mucoasa bronșică și creșterii transudării plasmatice la acest nivel. Unele, administrate oral, au *acțiune iritantă* slabă *asupra mucoasei gastrice*, declanșînd *reflex* o *hipersecreție traheobronșică*. Altele, se absorb, apoi se elimină în parte prin mucoasa căilor respiratorii, acționînd *direct asupra celulelor secretorii*. În afara secreției, expectorantele pot *stimula motilitatea cililor mucoasei și peristaltismului bronșic*, favorizînd eliminarea secrețiilor.

Eficacitatea terapeutică a substanțelor secretostimulante este relativ slabă și, pentru unele, îndoielnică. Ele se administrează, de regulă, sub formă de poțiune sau sirop, asociate, deși sinergismul nu a fost dovedit riguros.

Sărurile de amoniu — *clorura de amoniu, carbonatul de amoniu, acetatul de amoniu* — *stimulează reflex secreția bronșică* (prin iritarea mucoasei gastrice) și activează mecanismele motorii de eliminare a acesteia.

Clorura de amoniu are *proprietăți acidifiante* și *diuretice* slabe.

Clorura de amoniu se administrează oral, dozele recomandate în scop expectorant fiind de 300 mg de 4—5 ori/zi.

Sărurile de amoniu pot provoca greață și vomă, cînd sînt administrate în doze mari sau la cei cu intoleranță gastrică. Sînt contraindicate la bolnavii cu intoxicație amoniacală — în uremie și în insuficiența hepatică gravă. Clorura de amoniu trebuie evitată în stările de acidoză și în insuficiența respiratorie severă.

Iodura de potasiu și iodura de sodiu sînt expectorante eficace îndeosebi în bronșitele cronice, bronșiectazii și astmul bronșic, fluidificînd secrețiile vîscoase și aderente. Acțiunea se datorește *stimulării reflexe* (irită mucoasa gastrică) și *directe* (se elimină prin secreții) a activității glandelor secretorii din mucoasa bronșică.

Spectrul acțiunilor farmacologice mai cuprinde: influențarea funcției tiroidei, favorizarea vindecării proceselor inflamatorii cronice, proprietăți antiseptice.

Iodurile se administrează oral. Doza recomandată pentru efectul expectorant este de 0,3 g la fiecare 6 ore (de obicei sub formă de poțiuni).

În folosirea ca expectorante iodurile pot fi cauză de *iritație gastrică*, cu anorexie, greață și vomă. Trebuie evitate la bolnavii cu tuberculoză

pulmonară, deoarece, datorită acțiunii iritante și *congestive*, boala poate fi activată. Administrarea prelungită, sau chiar primele doze la idiosincrazici, pot provoca fenomene toxice minore, cunoscute sub numele de *iodism:* catar oculonazal, cefalee, erupții acneiforme, tumefacția dureroasă a glandelor salivare, nervozitate, insomnie, depresie. Iodurile *interferează testele tiroidiene* și, rareori, favorizează dezvoltarea gușei. Trebuie evitate la copii.

Gaiacolul *(guiacol, metilcatechol)* și **gaiacol sulfonatul de potasiu** *(potassium guiacolsulphonate)* fluidifică expectorația. Dozele utile sînt de 0,3—0,6 ml, pentru primul, și 0,5—1 g, pentru al doilea. **Gaiafenezina** *(guaiaphenosin, trecid)*, glicerilgaiacolatul, crește de asemenea fluiditatea sputei vîscoase, fiind folosit în doze de 100—200 mg de 4—6 ori/zi. Eficacitatea gaiacolaților este incertă.

Ipeca, rădăcina uscată de *Cephaëlis ipecacuanha* *(ipecacuanhae radix)*, în doze mici, are acțiune expectorantă reflexă. Infuzia de ipeca 0,5/100 se introduce în diferite poțiuni expectorante. Eficacitatea terapeutică este slabă. Dozele mari provoacă greață, vomă și diaree.

Primula, Saponaria, Senega sînt plante ale căror rădăcini cuprind *glicozide saponinice*, cu proprietăți iritante gastrice și acțiune expectorantă reflexă. Se administrează oral, sub formă de infuzie sau decoct 1—5/100, introduse în diferite poțiuni expectorante. Eficacitatea este slabă.

O serie de *uleiuri volatile (aetheroleea)* — produse vegetale aromate, solubile în alcool, care conțin esteri, aldehide, alcooli, cetone și terpene — administrate oral, se elimină prin secreția bronșică, avînd acțiune expectorantă și acțiune antiseptică slabe. Inhalate, fluidifică secrețiile și descongestionează mucoasa. Se folosesc în bronșitele cronice, în doze de 0,05—0,2 ml. Din această grupă de expectorante fac parte *uleiul de anason (aetheroleum anisi)* și *uleiul de eucalipt (aetheroleum eucalypti)*.

Benzoe, o rășină extrasă din *Styrax benzoe* conținînd esteri de acid benzoic, esteri de acid cinamic și acizi liberi, are de asemenea proprietăți expectorante slabe. Doza utilă este de 0,6—2 g.

Balsamul de tolu *(balsamum tolutanum)* o oleo rășină din *Myroxylon balsamum,* conținînd în principal acid cinamic, este folosit în poțiuni expectorante, cîte 0,2—0,4 g odată.

18.2.2. SECRETOLITICELE

Medicamentele secretolitice acționează predominant *direct asupra secrețiilor bronșice*, pe care le *fluidifică*. Ele sînt capabile să corecteze proprietățile reologice ale acestor secreții, modificate patologic în diferite afecțiuni ale aparatului respirator. Grupa secretoliticelor cuprinde *substanțe mucolitice, enzime proteolitice, agenți tensioactivi* și *substanțe umidifiante.*

18.2.2.1. MUCOLITICELE

Mcoliticele acționează asupra *secreției mucoase,* desfăcînd diferite tipuri de legături responsabile de agregarea macromoleculelor proteoglucidice care formează scheletul mucusului, cu fluidificarea consecutivă și

ușurarea expectorației. Așa acționează o serie de compuși tiolici și bromhexina.

Acetilcisteina *(acetylcysteine, mucomyst, mucosolvin)* scade viscozitatea expectorației și micșorează proporția fragmentelor structurate din compoziția acesteia, favorizînd dizolvarea constituenților macromoleculari. Efectul se datorește *grupării reducătoare tiol,* din compoziția acetilcisteinei, care *desface punțile disulfidice* inter- și intracatenare ale agregatului mucos, formînd noi legături —S—S—, între medicament și fragmentele de mucoproteină.

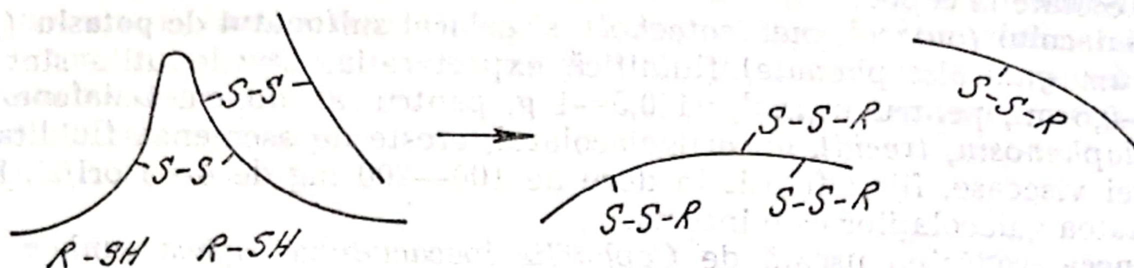


Fig. 65. — Desfacerea punților disulfidice inter- și intracatenare ale agregatului mucos prin mucoliticele cisteinice (schematic).

Utilizată în sindroamele hipersecretorii cu încărcarea arborelui respirator — infecții bronhopulmonare, bronhopneumopatii cronice obstructive, mucoviscidoză — crește semnificativ volumul expectorației și lichefiază secrețiile vîscoase, aderente.

Se administrează în aerosoli 2,5—10 ml/zi, în 1—4 ședințe a 10—40 minute, sau în instilații directe (de exemplu intratraheal), 1—2 ml din soluția 20% la fiecare 1—4 ore. Se recomandă ca în soluție să nu se amestece alte medicamente (antibiotice, cortizoni). Aparatele de aerosoli nu trebuie să cuprindă cauciuc, fier și cupru, materiale cu care reacționează acetilcisteina.

Acetilcisteina favorizează bronhospasmul, de aceea este contraindicată în criza de astm bronșic și trebuie folosită cu prudență la astmatici (se poate asocia cu bronhodilatatoare). La emfizematoși aerosolii se administrează utilizînd ca vehicul aerul sub presiune (nu oxigenul). Fluidificarea brutală a secrețiilor poate determina inundarea bronhiilor la bolnavii incapabili să expectoreze (ceea ce impune bronhoaspirația de urgență).

Carbocisteina *(carbocysteine, rhinathiol),* S-carboximetilcisteina, este un mucolitic activ pe cale orală. Dozele recomandate sînt de 0,75 g de 3 ori/zi. Provoacă uneori greață și gastralgii.

Mesna *(mistabron, mistabronco),* mercaptoetansulfonatul de sodiu, este un mucolitic mai activ și cu efect mai durabil decît acetilcisteina. Acționează atît prin gruparea tiol, reducătoare, cît și prin gruparea sulfonică polară, conținute în moleculă. Pe lîngă indicațiile obișnuite, este avantajoasă postoperator și în cadrul îngrijirii intensive (reanimare, anestezie). Se administrează prin aerosolizare (1—2 fiole a 3 ml soluție 20% de 3—4 ori/zi) și în instilații pe sondă endotraheală sau canulă de traheotomie (cîte 1—2 ml soluție 20%, diluați în același volum de apă distilată sau ser fiziologic și introduși la fiecare oră, pînă la obținerea efectului dorit).

Mesna favorizează bronhoconstricția, fiind contraindicată în astmul fără acumulare de secreții și în starea de rău astmatic. Nu trebuie folosită la bolnavii cu slăbiciune extremă, incapabili să tușească și să expectoreze, în situația în care nu se poate face bronhoaspirație de urgență.

Bromhexina *(bromhexin, bisolvon)* este un compus cuaternar de amoniu, obținut prin sinteză, după modelul unui alcaloid natural — vasicina. Are proprietăți mucolitice, scăzînd viscozitatea sputei, datorită, probabil, fragmentării fibrilelor de mucopolizaharide acide din structura mucusului. Acțiunea s-ar exercita prin *intermediul enzimelor lizozomiale*, a căror activitate crește la suprafața mucoasei.

Bromhexina este indicată în bronșitele acute și cronice, bronșiectazii, pneumoconioze; de asemenea poate fi utilă pre- și postoperator. Se administrează oral, cîte 8—16 mg de 3 ori/zi, sau în inhalații, cîte 4 ml soluție 0,2% (8 mg) de 2 ori/zi. În cazurile grave, de exemplu după intervențiile chirurgicale, se poate injecta subcutanat intramuscular sau intravenos (în 2—3 minute), cîte o fiolă a 8 mg de 2—3 ori/zi.

Bromhexina este în general bine suportată. Atunci cînd se administrează oral poate provoca rareori, greață. Soluția nu trebuie amestecată cu preparate alcaline (de exemplu cortizoni, ampicilină).

18.2.2.2. ENZIMELE PROTEOLITICE

Tripsina, chimiotripsina, streptokinaza, streptodornaza, dezoxiribonucleaza sînt enzime proteolitice, care aplicate local, în aerosoli sau instilații, pot *fluidifica secrețiile bronșice purulente*, vîscoase, din infecțiile bronhopulmonare. Acționează lizînd puroiul, materialul necrotic și fibrele de acid dezoxiribonucleic care îngroașe mucusul și îngreuiază expectorația. *Acțiunea iritantă* asupra mucoasei traheobronșice limitează considerabil utilitatea terapeutică.

18.2.2.3. AGENȚI TENSIOACTIVI ȘI HIDRATANȚI AI SECREȚIILOR

Tiloxapolul *(tyloxapol, superinone)* este un polimer din seria eterilor macrogolici. Are proprietatea de a *scădea tensiunea superficială*. Inhalarea de aerosoli cu tiloxapol 0,125% este recomandată pentru hidratarea și lichefierea secreției bronhopulmonare vîscoase. Eficacitatea terapeutică este în general slabă. Tiloxapolul intră în compoziția preparatului *alevaire*.

Vaporii de apă inhalați, ca și apa ingerată în cantități mari, hidratează și fluidifică secrețiile bronhice uscate, umidifică mucoasa și ușurează mișcarea cililor. Hidratarea este un mijloc terapeutic util în diferite afecțiuni bronhopulmonare cronice.

Se recomandă inhalarea vaporilor de apă deasupra unui vas cu apă fierbinte sau administrarea de aerosoli dintr-o soluție salină izotonă încălzită la 50°C.

CÎTEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

Calmotusin — *soluție* pentru uz intern, conținînd clofedanol hcl 5 g/100 ml (flacon cu 10 ml).

Codenal — *comprimate* conţinînd codeină 15,5 mg şi fenobarbital 8,5 mg (flacon cu 10 bucăţi).

Sirogal — *sirop,* conţinînd gaiacol sulfonat de potasiu 2,30 g, benzoat de sodiu 2,30 g şi tinctură de aconit 0,80 g/100 g (flacon cu 125 ml).

Sirop expectorant — *sirop,* conţinînd extract pectoral fluid 20 g şi clorură de amoniu 0,50 g/100 ml (flacon cu 125 ml).

Trecid — *comprimate,* conţinînd gaiafenezină 100 mg (flacon cu 40 bucăţi); *sirop,* conţinînd gaiafenezină 2 g/100 ml (flacon cu 100 ml); *soluţie pentru uz intern,* conţinînd gaiafenezină 10 g/100 ml (flacon cu 20 ml).

Tusan — *comprimate,* conţinînd noscapină hcl 50 mg sau 10 mg (flacon cu 10 bucăţi).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BIENFET V. — Histopatologie de la secretion bronchique, *Esentialia,* 1971, *8,* 5, p. 7; CORBEEL L. — Methodes de traitement de l'obstruction bronchique, utilisation des mucolytiques, *Ars Medici,* 1972, *27,* numéro hors série, p. 29; EDDY N. B., FRIEBEL H., HAHN K. J., HALLBACH H. — Codeine and its alternates for pain and cough relief, WHO, Geneva, 1970; GUIDICELLI J. F. — Les antitussifs, *Rev. Med. (Paris),* 1973, *39,* p. 253; HUGHES D. T. D. — Diseases of the respiratory system. Cough suppressants, expectorants and mucolytic agents, *Brit Med. J.,* 1978, *1,* p. 1 202; LIEBERMAN J. — The appropiate use of mucolytic agents, *Amer. J. Med.,* 1970, *49,* p. 1; POLU J. M. — Les fluidifiants bronchitiques, *Nouv. Presse Méd.,* 1978, *7,* 7, p. 557; RACOVEANU C. — Bazele biochimice ale terapiei mucolitice, *Viaţa med.,* 1973, *20,* 24, p. 113; RICHARDSON P. S., PHIPS R. J. — The anatomy, phisiology, pharmacology and pathology of traheobronchial mucus secretion and the use of expectorant drugs in human disease, Pharmacol. Therap., 1978, *3,* p. 44; SALEM H., AVIADO D. M. — Antitusive agents, in International encyclopedia of pharmacology and therapeutics, Sect. 27, Ed. Pergamon, Oxford, 1970; STEEN S. N., ZIMENT I., FREEMAN D., THOMAS J. S. — Evaluation of a new mucolytic drug, *Clin. Pharmacol. Ther.,* 1974, *16,* 1, p. 58; STERNON J. — La practicien devant le choix d'un antitussif, *Ars Medici,* 1978, *33,* 20, p. 1 751; YEAGER H. — Trachealbronchial secretions, *Amer. J.,* 1971, *50,* p. 493.

19. ANTIASTMATICELE

Obstrucţia bronşică reversibilă, care caracterizează boala astmatică, se datoreşte bronhoconstricţiei, edemului mucoasei şi hipersecreţiei de mucus. Boala poate fi de natură imunologică — *astm alergic* sau *extrinsec*, caracterizat prin prezenţa IgE, care, fixate pe membrana mastocitelor şi bazofilelor din plămîni, reacţionează cu antigenii, provocînd eliberarea de histamină, SRS-A şi alte chimicale endogene cu acţiune bronhoconstrictoare, congestivă şi secretostimulantă. *Astmul intrinsec*, care nu are patogenie imună, se caracterizează printr-o stare de hiperreactivitate a musculaturii şi mucoasei bronşice la stimuli reprezentaţi de efort şi alte situaţii de stres, aerul rece, agenţi iritanţi (tutun, ceaţă etc.), infecţii (mai ales virotice). Au fost descrise o predominanţă vagală (care provoacă bronhoconstricţia), un deficit la nivelul receptorilor beta-2-adrenergici (care favorizează bronhoconstricţia). La nivel molecular există probabil un dezechilibru al sistemului nucleotizilor ciclici intracelulari cu funcţie de mesager secund, respectiv un minus de AMPc, care determină o stare contractilă a musculaturii bronhice şi favorizează eliberarea din mastocitele pulmonare a histaminei, SRS-A etc.

Tratamentul astmului bronşic dispune actualmente de următoarele categorii de medicamente:

— *bronhodilatatoare*, acţionînd fie prin *mecanism vegetativ* — simpatomimetice şi parasimpatolitice, fie *direct* asupra musculaturii netede — aminofilina;

— substanţe care *inhibă degranularea mastocitelor* — cromoglicatul şi ketotifenul;

— medicamente care acţionează îndeosebi ca *antiinflamatorii*, descongestionînd mucoasa şi îndepărtînd edemul — glucocorticoizii.

De asemenea pot fi utile în astm *expectorantele mucolitice* (acetilcisteina, bromhexina), care fluidifică şi uşurează eliminarea secreţiilor traheobronşice vîscoase. În prezenţa infecţiei bacteriene sînt indicate *antibiotice* (eritromicină etc.). Hipoxemia se combate prin suplimentarea *oxigenului*, iar acidoza metabolică marcată (în starea de rău astmatic) face necesară administrarea de *bicarbonat de sodiu*.

Folosirea în astmul bronşic a unor asociaţii medicamentoase complexe, conţinînd aminofilină, efedrină, papaverină, atropină şi uneori fenacetină, cafeină, sedative, cortizoni, chiar digitală, nu este raţională şi poate fi cauză de reacţii adverse importante.

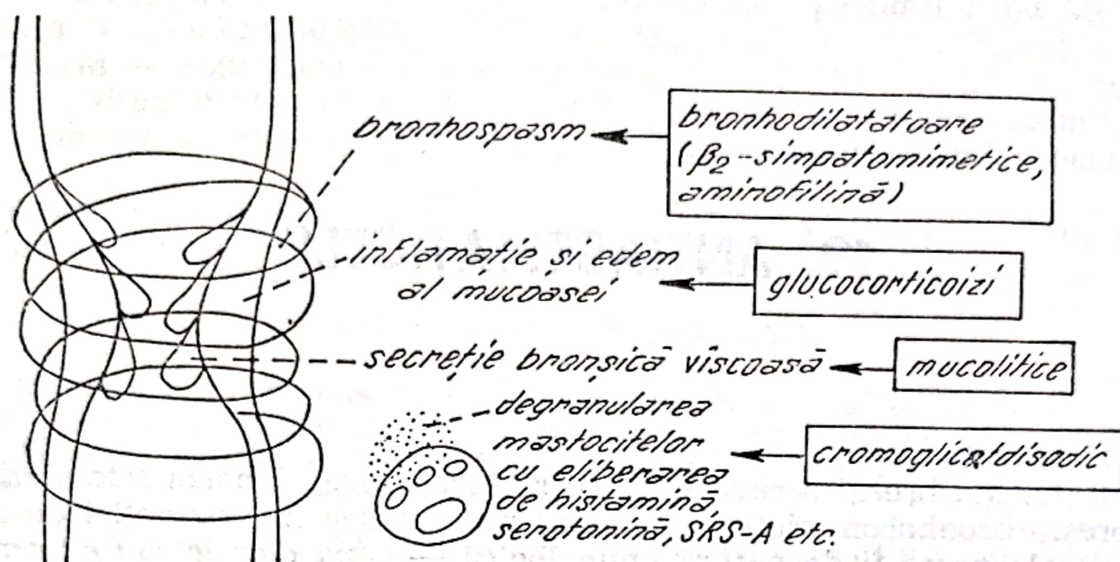


Fig. 66. — **Intervenţia principalelor medicamente folosite în tratamentul astmului bronşic asupra diferiţilor factori care contribuie la obstrucţia bronhiilor (schematic).**

19.1. SIMPATOMIMETICELE BRONHODILATATOARE

Simpatomimeticele pot avea *acţiuni alfa-adrenergice,* care se manifestă prin vasoconstricţie cu hipertensiune arterială şi bronhoconstricţie (slabă), *acţiuni beta$_1$-adrenergice,* care determină stimulare cardiacă şi *acţiuni beta$_2$-adrenergice,* care provoacă bronhodilataţie, vasodilataţie, relaxarea uterului, stimularea muşchilor striaţi, inhibarea eliberării de histamină prin reacţia antigen-anticorp; de asemenea simpatomimeticele pot produce stimulare psihomotorie, probabil de natură beta-adrenergică.

Efectul bronhodilatator, de natură *beta$_2$-adrenergică,* interesînd mai ales bronhiile mici, din periferie, explică, în principal, beneficiul terapeutic în astmul bronşic. Simpatomimeticele bronhodilatatoare la astmatici, opresc sau evită criza, diminuează rezistenţele pulmonare, ameliorează probele spirometrice şi funcţia ventilatorie a plămînului, scad presiunea bioxidului de carbon în sîngele arterial. Efectul bronhospastic al histaminei şi acetilcolinei, bronhospasmul indus prin alergeni, ca şi bronhospasmul la efort, sînt diminuate sau împiedicate. Un element pozitiv adiţional constă în *îmbunătăţirea clearance-ului mucocilar,* care este avantajoasă atît în astm cît şi în bronşita cronică.

Altă acţiune beta$_2$-adrenergică, utilă în astmul alergic, constă în inhibarea (slabă) a eliberării din mastocitele pulmonare a metaboliţilor endogeni care provoacă bronhoconstricţie, hipersecreţie şi edem al mucoasei.

Atît bronhodilataţia cît şi inhibarea degranulării mastocitelor se datoresc probabil creşterii cantităţii de AMPc din celule — acţionarea re-

ceptorilor beta determină stimularea adenilciclazei, enzimă care catalizează transformarea ATP în AMPc, cu sporirea disponibilului de adenilat ciclic.

Vasoconstricția alfa-adrenergică, cu *descongestionarea* consecutivă a *mucoasei* este o altă acțiune care poate fi utilă în astm, contribuind la dezobstruarea bronhiilor.

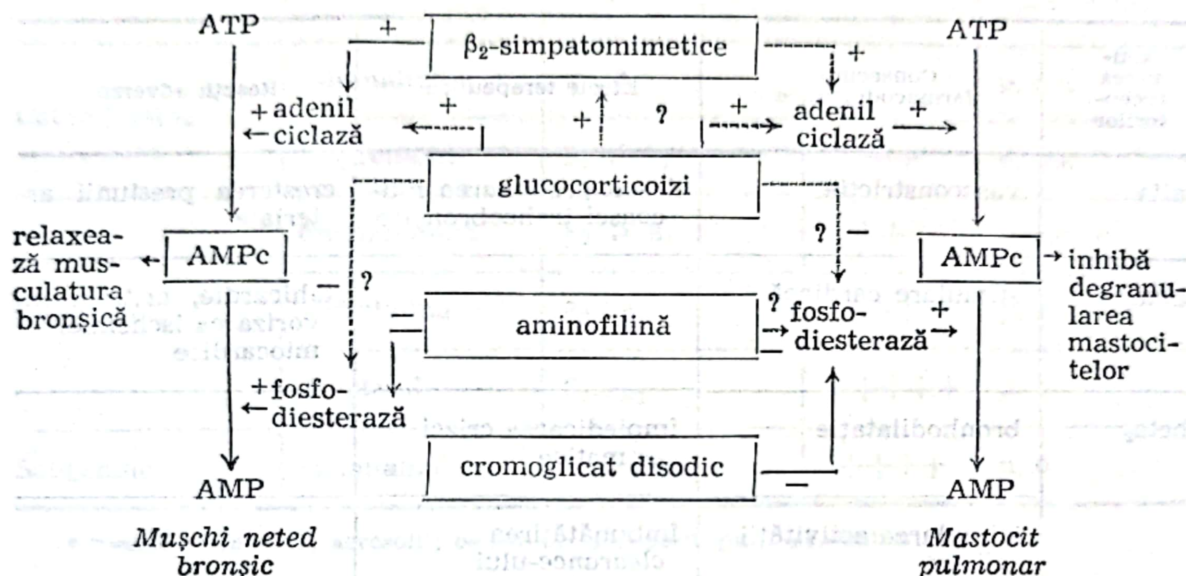


Fig. 67. — Intervenția medicamentelor antiastmatice la nivelul sistemului adenilatului ciclic (AMPc) din musculatura netedă bronșică și din mastocitele pulmonare.

Efectul bronhoconstrictor alfa-adrenergic, nefavorabil, este în general nesemnificativ, cantitatea de receptori alfa la nivelul bronhiilor fiind mult mai mică decît cea a receptorilor $beta_2$.

Unele acțiuni adrenergice pot avea consecințe nedorite, generînd *reacții adverse*. Astfel, *stimularea* $beta_1$*-adrenergică a inimii* poate fi cauză de *tahicardie, aritmii,* favorizează *ischemia miocardică,* agravează angina pectorală sau poate declanșa infarctul acut de miocard. *Stimularea* $beta_2$*-adrenergică* la nivelul *fibrelor musculare* striate lente este probabil responsabilă de *tremorul* degetelor, care apare ca efect nedorit al multor simpatomimetice bronhodilatatoare. *Agitația, anxietatea,* de care se plîng unii bolnavi, sînt consecința *stimulării adrenergice centrale*.

Astmaticii pot deveni *refractari la acțiunea bronhodilatatoare a betasimpatomimeticelor*. Fenomenul este favorizat de abuzul de aerosoli — în general nu trebuie depășite 3—4 doze/zi. Starea bolnavilor se agravează și poate evolua spre *status astmaticus*. Mecanismul toleranței nu este cunoscut. Au fost incriminate: insuficiența funcțională a sistemului adenilatului ciclic și dezechilibrul între nucleotizii ciclici (AMPc, GMPc), scăderea reactivității receptorilor beta-adrenergici, diminuarea cantității acestor receptori ca urmare a evoluției bolii, predominanța componentei reflexe vagale în bronhoconstricție. Hipoxia, acidoza celulară, hipokaliemia, scad reactivitatea la stimularea beta-adrenergică. Cortizonii refac cu repeziciune (în 6—8 ore) această reactivitate. În cazurile de astm sever,

cînd obstrucţia se datorește, în mare parte, edemului mucoasei și discriniei, beta-simpatomimeticele, care nu influențează aceste componente, devin ineficace.

TABELUL LVII

CONSECINȚELE FARMACODINAMICE, EFECTELE TERAPEUTICE ȘI EFECTELE NEDORITE REZULTATE PRIN STIMULAREA MEDICAMENTOASĂ A DIFERITELOR TIPURI DE RECEPTORI ADRENERGICI LA ASTMATICI

Activarea receptorilor	Consecințe farmacodinamice	Efecte terapeutice	Reacții adverse
alfa	vasoconstricție	descongestionarea mucoasei traheobronșice	creșterea presiunii arteriale
$beta_1$	stimulare cardiacă		tahicardie, aritmii, favorizarea ischemiei miocardice
$beta_2$	bronhodilatație	împiedicarea crizei astmatice	
	stimularea activității ciliare	îmbunătățirea *clearance*-ului mucociliar	
	inhibarea degranulării mastocitelor pulmonare	interferarea componentei imunopatologice a astmului	
	vasodilatație		dezechilibru ventilație-perfuzie
	acționarea musculaturii striate		tremor

Stimulantele beta-adrenergice micșorează, la unii bolnavi cu astm, saturarea în oxigen a sîngelui arterial, deși provoacă bronhodilatație. Acest efect nedorit este consecința *dezechilibrului între ventilație și perfuzie* — arteriolele, dilatate prin acțiunea $beta_2$-adrenergică, furnizează o cantitate sporită de sînge alveolelor încă insuficient ventilate.

Simpatomimeticele folosite ca antiastmatice au, în măsură variată, diferitele tipuri de acțiuni adrenergice. *Simpatomimeticele cu acțiuni alfa și beta-adrenergice*, de felul adrenalinei, au un spectru farmacologic larg și sînt relativ greu de mînuit terapeutic. Cele cu *acțiuni beta*, dar lipsite de acțiuni alfa — de exemplu izoprenalina, sînt mai avantajoase în astmul bronșic, dar provoacă frecvent reacții adverse cardiace. *Stimulantele $beta_2$ selective* — de exemplu salbutamolul sau fenoterolul — permit țintirea mai riguroasă a efectului bronhodilatator, cu evitarea, în

TABELUL LVIII

PRINCIPALELE CARACTERISTICI FARMACODINAMICE ȘI TERAPEUTICE ALE SIMPATOMIMETICELOR FOLOSITE CA BRONHODILATATOARE ÎN ASTMUL BRONȘIC*

Grupa chimică	Compusul	Acționarea receptorilor adrenergici	Durata efectului	Calea de administrare la astmatici
Catecolamine	adrenalină	$\alpha = \beta$	+	p, s.c.
	izoprenalină	β_1 și β_2	++	p, p.l.
Rezorcinoli	orciprenalină	$\beta_2 \geq \beta_1$	+++	p, s.c., o
	terbutalină	$\beta_2 > \beta_1$	++++	p, s.c., o
	fenoterol	$\beta_2 > \beta_1$	+++++	p, o
Saligenine	salbutamol	$\beta_2 > \beta_1$	++++	p, o

* p=cale pulmonară, aerosoli[1]; o=*per os*; p.l.=perlingual; s.c.=subcutanat.

mare măsură, a efectelor nedorite asupra inimii; tremorul poate fi însă supărător.

O altă caracteristică importantă este *durata de acțiune*. Adrenalina și izoprenalina, cu durată scurtă de acțiune, sînt utile numai pentru tratamentul curativ al crizei astmatice, în timp ce salbutamolul, terbutalina și fenoterolul, cu durată lungă de acțiune, sînt avantajoase și pentru profilaxia crizelor.

Bronhodilatatoarele simpatomimetice se pot administra în injecții subcutanate, în inhalații, sau pe cale orală. *Injectarea* este folosită relativ rar și numai pentru oprirea crizei; adrenalina și terbutalina se pot administra astfel. Majoritatea simpatomimeticelor recomandate în astm se administrează obișnuit prin inhalare. *Aerosolii pentru inhalat* grăbesc apariția efectului și conferă, prin însăși calea de administrare, oarecare bronhoselectivitate, micșorînd riscul reacțiilor adverse sistemice (cardiace și altele). Siguranța dozării este relativă, deoarece cantitatea de medicament care ajunge la locul de acțiune este dependentă de tehnica de administrare și de dimensiunea particulelor inhalate. În caz de obstrucție bronșică marcată, în formele severe de astm și în răul astmatic, aerosolii nu sînt eficace, deoarece obstrucția extremă face ca substanța activă să nu poată ajunge la locul de acțiune. Autoadministrarea aerosolilor pretează la supradozare (dacă bolnavul nu este bine instruit de către medic). De asemenea abuzul cronic determină instalarea toleranței. *Calea orală*, posibilă pentru efedrină, orciprenalină, terbutalină, fenoterol și salbutamol, este caracterizată prin instalarea mai lentă și durata mai lungă a efectului. Se utilizează pentru tratamentul de fond al astmului și pentru profilaxia crizelor. De asemenea poate fi eficace atunci cînd îngustarea

marcată a bronhiilor face aerosolii inoperanţi. Riscul efectelor secundare este mai mic decît pentru injecţii, dar mai mare decît pentru aerosoli. Dezvoltarea toleranţei este, în general, puţin evidentă.

Simpatomimeticele antiastmatice au, ca nucleu de bază, betafeniletilamina. Unele — adrenalina, izoprenalina, izoetarina, hexoprenalina — prezintă în poziţia 3 şi 4 a nucleului benzenic cîte o grupare oxidril, avînd *structură catecolaminică*. Aceasta conferă o intensitate mare de acţiune asupra receptorilor adrenergici. Datorită caracterului polar al substituenţilor, moleculele trec greu prin membrane, ceea ce face ca absorbţia intestinală să fie slabă; de asemenea pătrund în măsură mică prin bariera hematoencefalică. Catecolaminele sînt în mare parte inactivate prin sulfatare în intestin, iar cantitatea mică absorbită este practic în totalitate degradată prin metilare la gruparea oxidril din poziţia 3. Aceasta explică ineficacitatea căii orale. Durata de acţiune este scurtă atît pentru adrenalina injectată cît şi pentru preparatele introduse prin inhalaţie, datorită inactivării în organism de către COMT.

Alte simpatomimetice bronhodilatatoare au structură de *rezorcinol*, adică prezintă 2 grupări oxidril substituite în poziţia 3 şi 5 a nucleului benzenic. Aceasta creşte activitatea asupra receptorilor $beta_2$, respectiv efectul bronhodilatator. De asemenea, molecula este mai stabilă, mai puţin vulnerabilă la enzime, ceea ce determină o disponibilitate mai bună după administrarea orală şi o durată mai lungă a efectului. În această grupă se încadrează orciprenalina, terbutalina şi fenoterolul.

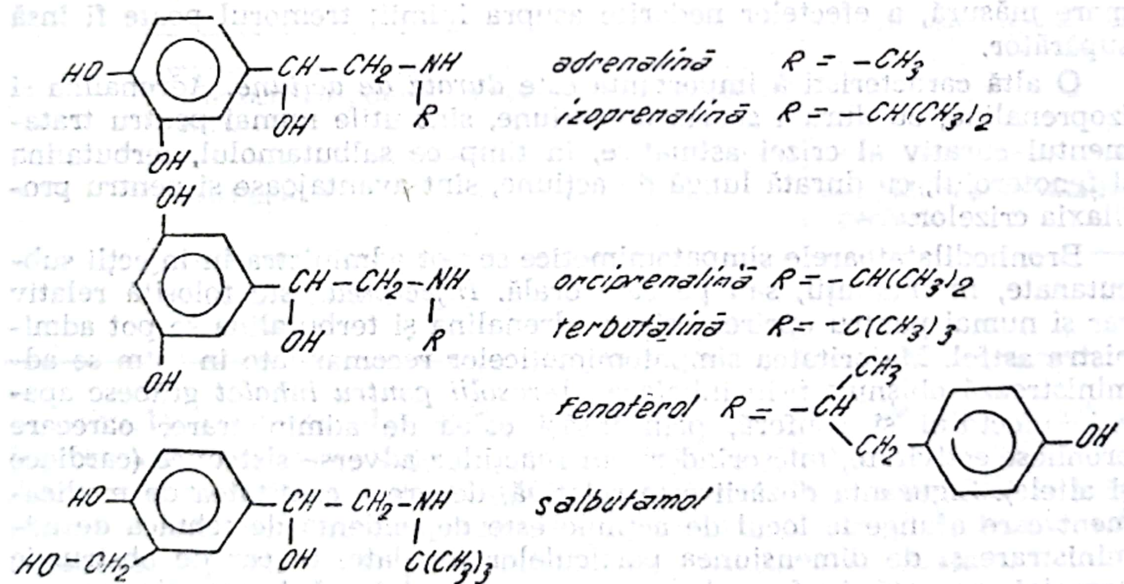


Fig. 68. — **Structura chimică a principalelor simpatomimetice folosite ca antiastmatice.**

O a treia grupă chimică este reprezentată de *saligenine* — de exemplu salbutamolul, cu un substituent — CH_2OH în poziţia 3 şi o grupare —OH în poziţia 4. Compuşii de acest fel au acţiuni beta-adrenergice intense. Molecula este stabilă, ceea ce conferă posibilitatea administrării orale şi o durată lungă de acţiune.

Efedrina are molecula *feniletilaminică,* lipsită de substituenți la nivelul nucleului benzenic. Acționează prin eliberarea de noradrenalină din terminațiile simpatice și direct asupra receptorilor alfa și beta. Potența este relativ mică. Este stabilă, fiind activă pe cale orală și avînd un efect durabil. Trece cu ușurință prin bariera hematoencefalică și are uneori efecte secundare nervos centrale supărătoare.

Substituenții la gruparea amino sînt importanți pentru acțiunea asupra diferiților receptori adrenergici. Substituentul metil — în cazul adrenalinei — face ca substanța să fie activă atît asupra receptorilor beta, cît și alfa. Creșterea dimensiunii substituentului determină activarea selectivă a receptorilor beta — izoprenalina, care are un substituent izopropilic la amină, exercită numai acțiuni beta-adrenergice (beta$_1$ și beta$_2$); salbutamolul și fenoterolul, cu substituenți mai voluminoși acționează beta$_2$ selectiv.

Adrenalina *(adrenalin, epinephrine),* amină simpatomimetică cu *acțiuni alfa și beta,* are efecte favorabile în astmul bronșic, datorită *bronhodilatației* și *decongestionării mucoasei.* Se folosește pentru *tratamentul de urgență a crizei astmatice,* în *injecții subcutanate,* 0,2—0,3 ml din soluția de 1‰ (0,2—0,3 mg), beneficiul apărînd obișnuit după 3—5 minute; la nevoie se repetă la fiecare 20 minute, pînă la 3—4 doze. Se poate administra și în aerosoli, în soluție 1% (atenție, soluția este concentrată, nu se poate injecta); există și preparate de aerosoli dozate, care eliberează 0,16 mcg adrenalină pentru un puf. *Efectele secundare* sînt *frecvente,* mai ales pentru injecție: tremor, anxietate, tulburări cardiovasculare, cu risc de aritmii severe sau hemoragie cerebrală. Bolile cardiace (indeosebi aritmiile și cardiopatia ischemică), hipertensiunea arterială, reprezintă contraindicații. Folosirea la hipertiroidieni și la bătrîni impune multă prudență.

Efedrina *(ephedrine),* alcaloid din *Ephedra,* este alt simpatomimetic cu acțiuni beta și alfa. Are *efect mai durabil* decît adrenalina deoarece molecula este rezistentă la inactivarea enzimatică — timpul de înjumătățire este de circa 4 ore.

Efedrina poate fi utilă în formele ușoare de astm, pentru profilaxia crizelor. Se administrează *oral,* 15—50 mg de 3—4 ori/zi. Eficacitatea este inegală. Reacțiile adverse, îndeosebi cele nervoase centrale — anxietate, insomnie, amețeli, cefalee, greață, vomă — sînt frecvente. La dozele mari pot apărea palpitații, tremor, oboseală musculară.

Izoprenalina *(isoprenaline, isoproterenol, aleudrin, bronhodilatin, isuprel)* este o catecolamină de sinteză cu *acțiuni predominant beta-adrenergice.*

Inhalată sub formă de aerosoli liniștește, de regulă, criza de astm bronșic .Efectul survine după 2—5 minute și durează 30 minute—2 ore.

Medicamentul este util ca tratament simptomatic al crizei astmatice sau a altor situații de bronhospasm (în bronșite, bronșiectazie sau emfizem).

Izoprenalina se absoarbe repede din plămîni. Este în scurt timp metabolizată sub influența COMT. Administrată perlingual se absoarbe inegal și limitat. Disponibilitatea este insuficientă în cazul folosirii căii orale.

Izoprenalina se administrează obişnuit prin *inhalaţie*, 0,5 ml din soluţia 0,5%, diluaţi pînă la 2,5 ml şi introduşi în 10—20 minute. Există şi preparate de aerosoli presurizaţi dozaţi, conţinînd 80 sau 100 mcg/doză — se administrează un puf odată, repetînd, la nevoie, după 2—3 minute; se recomandă a nu se depăşi 3—4 doze/zi şi un flacon (300 doze) în 3 luni. O altă cale este cea *perlinguală* — tablete a 10 mg — dar eficacitatea în astm este slabă şi incertă, iar reacţiile adverse relativ frecvente.

Frecvenţa reacţiilor adverse este mică cînd izoprenalina este folosită corect pe cale inhalatorie. Dozele mari pot provoca tahicardie, palpitaţii, tremor, greaţă şi vomă. Sînt semnalate şi cazuri de moarte subită. Folosirea în stare de rău astmatic şi în astmul cu dispnee continuă este o greşeală — medicamentul este ineficace în aceste situaţii şi poate fi cauză de accidente grave. Tahiaritmiile, angina instabilă, infarctul acut de miocard, astmul cardiac, reprezintă contraindicaţii absolute. Este necesară multă prudenţă în insuficienţa coronariană stabilă, insuficienţa cardiacă, hipertensiunea arterială, la hipertiroidieni şi la diabetici.

Orciprenalina *(orciprenaline, metaproterenol sulfate, astmopent, alupent)*, analogul rezorcinol al izoprenalinei, are un efect *mai durabil* decît aceasta. Beneficiul terapeutic survine după 10 minute de la inhalarea aerosolilor şi se menţine circa 4 ore. Doza recomandată este de un puf a 0,75 mg, repetînd eventual după 2—3 minute (fără a depăşi 3 doze/zi şi un flacon a 300 doze în 3 luni). Se poate administra şi oral, dar această cale nu este avantajoasă în astmul bronşic.

Orciprenalina provoacă efecte similare celor ale izoprenalinei şi are aceleaşi contraindicaţii. Este *mai bine suportată*, cînd se administrează prin inhalaţie, această cale conferind un grad de $beta_2$ selectivitate, respectiv o frecvenţă redusă a reacţiilor adverse cardiace.

Terbutalina *(terbutaline, bricanyl)*, analogul terţiar butil al orciprenalinei, are oarecare *$beta_2$ selectivitate* şi un *efect mai durabil*. Este activă şi pe cale orală, dar absorbţia este inegală.

Efectul se instalează după 2—5 minute de la inhalarea medicamentului sub formă de aerosoli şi durează 5—6 ore. În cazul administrării orale efectul apare după o oră şi durează circa 7 ore. Cînd se foloseşte injecţia subcutanată efectul este evident după 5 minute şi persistă pînă la 4 ore.

Dozele recomandate sînt de 1—2 pufuri a 0,25 mg, inhalate de 3—4 ori/zi, un comprimat a 2,5 mg, ingerat de 3—4 ori/zi, sau o fiolă a 0,25 mg, injectată subcutanat (repetînd, la nevoie, după 6—8 ore). Calea pulmonară este indicată pentru tratamentul şi profilaxia crizelor în astmul de intensitate medie. Administrarea orală este adecvată atunci cînd crizele sînt frecvente sau dispneea este continuă (situaţie în care aerosolii nu sînt eficace). Injectarea se recomandă pentru tratamentul de urgenţă a crizei astmatice.

Efectele nedorite sînt minore pentru aerosoli — tremor (mai frecvent ca pentru izoprenalină), palpitaţii, tahicardie. Pentru calea orală reacţiile adverse sînt relativ frecvente, iar pentru injecţie riscurile sînt apropiate de cele ale adrenalinei ($beta_2$ selectivitatea se pierde).

Salbutamolul *(salbutamol, salbuterol, sultanol, ventolin)* este o amină simpatomimetică derivată de saligenină. Proprietăţile farmacologice sînt asemănătoare terbutalinei. Are o *selectivitate relativă faţă de receptorii $beta_2$-adrenergici*, *efectul* este *durabil*, este activ atît în inhalaţii cît şi pe

cale orală. Aerosolii sînt utili în astmul de intensitate medie. Se administrează un puf a 0,1 mg în criză, repetînd la nevoie după 1—2 minute. Deoarece efectul se menţine circa 5 ore, aerosolii se pot folosi şi pentru profilaxia crizelor, cîte un puf la fiecare 4—6 ore (fără a depăşi 6 doze/zi). În astmul cu dispnee continuă se recomandă calea orală, cîte 1 comprimat a 2 mg de 3 ori/zi.

Reacţiile adverse sînt rare şi minore pentru calea pulmonară: tremor, tahicardie, palpitaţii. Administrarea orală provoacă relativ frecvent tremor, tahicardie uneori importantă, mai rar cefalee şi epigastralgii.

Salmefamolul şi **carbuterolul** sînt înrudite chimic cu salbutamolul şi au proprietăţi similare.

Fenoterolul *(fenoterol, berotec)* este un derivat de rezorcinol (ca şi orciprenalina). Are proprietăţi farmacologice asemănătoare celor ale terbutalinei şi salbutamolului. *Efectul bronhodilatator* este ceva *mai durabil*, corespunzător unui timp de înjumătăţire plasmatică de aproape 7 ore.

Se administrează în inhalaţii, un puf a 0,2 mg în criză (repetînd eventual după 5 minute) sau cîte 1—2 pufuri de 2—3 ori/zi, pentru profilaxia crizelor (efectul se menţine 5—8 ore). Dozele recomandate oral sînt de 2,5—5 mg de 3 ori/zi.

Aerosolii provoacă rareori tahicardie, palpitaţii, tremor, nervozitate. Aceste efecte nedorite sînt mai frecvente pentru calea orală. Precauţiile şi contraindicaţiile sînt aceleaşi ca pentru celelalte simpatomimetice antiasmatice.

19.2. PARASIMPATOLITICELE FOLOSITE CA BRONHODILATATOARE

Parasimpatoliticele sau *anticolinergicele* inhibă atît bronhoconstricţia directă cît şi bronhoconstricţia reflexă (care porneşte de la receptori pentru iritaţie de pe mucoasă), mediate de vag. De asemenea ele inhibă degranularea mastocitelor, atunci cînd aceasta este provocată de acetilcolină. Efectele se datoresc *blocării receptorilor colinergici muscarinici*, fenomen care, la nivel molecular, se traduce prin scăderea activităţii guanilciclazei, cu modificarea consecutivă a echilibrului nucleotizilor ciclici intracelulari în favoarea AMPc.

În condiţii clinice *efectul bronhodilatator*, care se exercită predominant la nivelul bronhiilor mari din căile respiratorii centrale, este *relativ slab*, iar eficacitatea terapeutică în astm este redusă. La aceasta se adaugă dezavantajele care decurg din efectul antisecretor, ce determină *creşterea viscozităţii secreţiei* mucoasei şi din *inhibarea clearance-ului mucociliar*.

Atropina este rareori folosită în astm, deoarece eficacitatea este modestă şi efectele secundare sînt frecvente.

Ipratropiul *(ipratropium bromide, atrovent)* este un anticolinergic de sinteză înrudit cu metilatropina, recent introdus în terapeutică. Administrat în aerosoli are *efect bronhodilatator de intensitate moderată*, care se instalează ceva mai lent decît pentru simpatomimetice şi este relativ *durabil*. Dozele recomandate sînt de 1—2 pufuri a 0,02 mg de 3 ori/zi pentru profilaxia crizelor şi 2—3 pufuri pentru combaterea crizei. Se fo-

losește în bronșita cronică obstructivă și în astmul bronșic, fiind mai eficace profilactic decît curativ.

Este *foarte bine suportat*. Aerosolii nu inhibă secreție bronșică. Nu s-au semnalat reacții adverse, în afara unei ușoare uscăciuni a gurii pentru dozele mari, de aceea este avantajos îndeosebi la cardiaci și coronarieni, care nu suportă simpatomimeticele.

Asociația fenoterol-ipratropiu *(berodual)* cuprinde doze mici din stimulantul beta$_2$-adrenergic și doze obișnuite de ipratropiu. Cele 2 medicamente secționează sinergic ca bronhodilatatoare, iar efectele nedorite beta-adrenergice sînt reduse. Se administrează în aerosoli.

19.3. AMINOFILINA ȘI ALTE BRONHODILATATOARE MUSCULOTROPE DIN GRUPA TEOFILINEI

Teofilina *(theophylline)*, alcaloid xantinic înrudit îndeaproape cu cafeina, relaxează musculatura bronhiilor și alți mușchi netezi, stimulează miocardul, crește diureza și excită sistemul nervos central. Deoarece este puțin solubilă, se folosește terapeutic mai ales sub forma unui complex cu etilendiamină — aminofilina, care are aceleași proprietăți farmacologice, dar este mai solubilă.

Aminofilina *(aminophylline, theophylline-ethylendiamine, euphyllin, inophyline, miofilin)* are *efect bronhodilatator* net, dar de intensitate mai mică decît cel al simpatomimeticelor. Ameliorează semnificativ funcția pulmonară în astmul bronșic. Poate fi eficace la bolnavii la care simpatomimeticele au devenit inactive. Relaxarea bronhiilor se datorește unei acțiuni directe asupra musculaturii netede.

În afara bronhodilatației, intervine favorabil acțiunea de *stimulare a centrilor respiratori bulbari,* care se manifestă prin mărirea minut-volumului respirator. Reactivitatea centrilor respiratori la bioxidul de carbon crește.

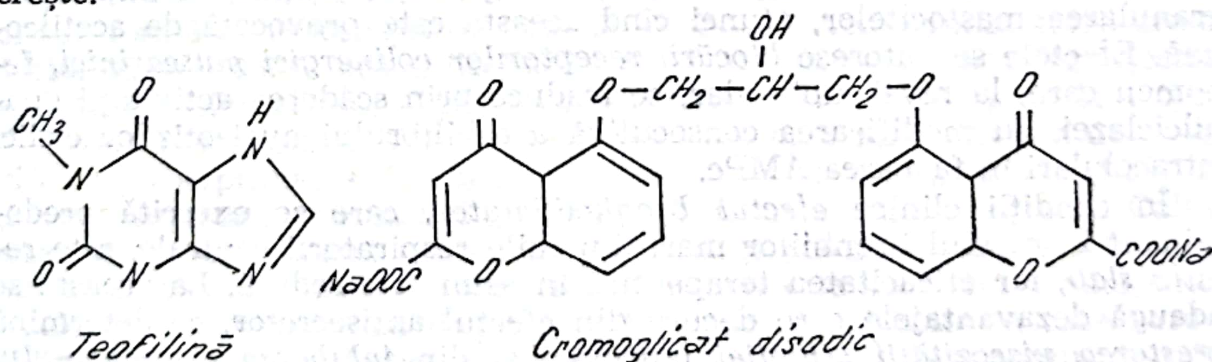


Fig. 69. — Structura chimică a teofilinei și a cromoglicatului disodic.

Aminofilina are și *efecte hemodinamice favorabile*. Ea mărește forța contractilă a miocardului, scade presarcina și micșorează presiunea venoasă de umplere. În condiții de insuficiență cardiacă produce o creștere a debitului-bătaie, evidentă, deși trecătoare (se menține circa 30 minute după injectarea intravenoasă). Modificările hemodinamice se datoresc, în parte, eliberării de catecolamine din sistemul simpatomedulosuprarenal și potențării acțiunilor acestora la nivelul structurilor efectoare.

Mecanismul intim de acțiune al aminofilinei nu este precizat. Alcaloizii xantinici *inhibă fosfodiesteraza*, enzimă care degradează AMPc. Consecutiv se produce o *creștere a cantității de adenilat ciclic* intracelular, care ar fi responsabilă de bronhodilatație, stimularea inimii și excitația centrală. S-a descris, de asemenea, o *modificare a permeabilității membranare la ionii de calciu*. Atît mărirea cantității de AMPc cît și modificarea echilibrului ionilor de calciu se produce însă la concentrații mai mari decît cele terapeutice. O altă acțiune la nivel molecular, care apare la concentrații mici și poate explica unele efecte ale aminofilinei, constă în *blocarea receptorilor, cu antagonizarea acțiunilor adenozinei*, autacoid cu funcții celulare diverse.

Proprietățile farmacocinetice ale aminofilinei sînt foarte importante, efectele terapeutice și toxice fiind în strînsă *corelație cu concentrația plasmatică*, în condițiile unei *variabilități individuale mari* ale acesteia și ale unui indice terapeutic mic al medicamentului. Administrată oral, sub formă de comprimate, aminofilina se absoarbe repede și complet din tubul digestiv (cu condiția dezintegrării și dizolvării adecvate a preparatului). Concentrația plasmatică este maximă după aproximativ 2 ore (pe nemîncate). Absorbția rectală din supozitoare este incompletă și inegală; substanța conținută în clisme se absoarbe bine. Efectul terapeutic este evident în jurul concentrației plasmatice de 10 mcg/ml (5—15 mcg/ml). La această concentrație reacțiile adverse sînt rare: ele devin frecvente la concentrații ce depășesc 20 mcg/ml și pot fi severe la 30—40 mcg/ml, sau mai mult (concentrații la care s-au semnalat și accidente letale). Teofilina se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 10—15% și are un volum de distribuție de 0,3—0,6 l/kg. Epurarea se face predominant prin metabolizare hepatică. Unii din metaboliții rezultați păstrează parte din activitatea farmacodinamică. Nu dă naștere la acid uric sau cantitatea acesteia nu este relevantă clinic. Prin urină se elimină 10% ca atare, restul ca metaboliți. Timpul de înjumătățire este, în medie, de aproape 9 ore pentru adulți și 3—4 ore pentru copii, dar variațiile individuale sînt considerabile. Insuficiența hepatică și insuficiența cardiacă crește mult timpul de înjumătățire (pînă la 60 de ore). Metabolizarea este, de asemenea, mult redusă la prematuri. Antibioticele macrolidice (eritromicina, trolenadomicina) scad clearance-ul aminofilinei cu 10% sau mai mult; de asemenea cimetidina. Fumătorii metabolizează mai repede alcaloidul, probabil consecutiv inducției enzimatice. Toate aceste interferențe trebuie avute în vedere la dozare.

Aminofilina, *administrată oral*, este un medicament de bază în *astmul cronic*, permițînd, de multe ori, evitarea crizelor. De asemenea este utilă pentru profilaxia crizelor bronhospastice în bronșita cronică obstructivă. Prezintă avantaje suplimentare la bolnavii la care este asociată și o încărcare cardiovasculară. Dozele eficace la adult sînt de 300—600 mg la intervale de 6—8 ore; tratamentul se începe cu 400 mg/zi, crescînd cu cîte 100 mg la intervale de 3 zile, pînă la obținerea efectului dorit fără fenomene nedorite importante (eventual sub controlul concentrației plasmatice). Administrarea se face de preferință pe mîncate — absorbția este mai lentă, dar completă, iar efectele secundare sînt mai puțin frecvente. La copii se recomandă 4—6 mg/kg la fiecare 8 ore. Comprimatele sînt de ales atunci cînd crizele sînt rare sau pentru profilxia *wheezing*-ului

la efort. În astmul cronic cu crize frecvente sînt avantajoase preparatele cu acțiune prelungită — *comprimate retard*, care se administrează la intervale de 12 ore, realizînd o concentrație plasmatică mai uniformă, fără oscilații excesive. Există și posibilitatea administrării pe *cale rectală*, sub formă de supozitoare și clisme. Disponibilitatea slabă a substanței active din supozitoare face ca această formă să nu fie avantajoasă; se folosește însă, mai ales pentru administrarea la culcare sau în cazul copiilor care varsă. Utilizarea clismelor este incomodă.

Injectarea intravenoasă a aminofilinei este necesară în *crizele astmatice care nu cedează la simpatomimetice* (aerosoli, adrenalină subcutanat) și la bolnavii cu *rău astmatic*. Doza inițială este de 5—6 mg/kg, adică circa 0,4 g la un adult de 70 kg, introduse lent, în 20 minute. La bolnavii cu insuficiență cardiacă sau insuficiență hepatică se folosește o doză inițială mai mică — 4—5 mg/kg. Pentru întreținerea efectului se continuă perfuzînd intravenos 0,2—0,7 mg/kg și oră (0,4 mg/kg și oră la adultul nefumător, 0,7 mg la fumător, 0,2 mg la bolnavii cu insuficiență cardiacă sau insuficiență hepatică). La copii (mai mari de 1 an) doza inițială este de 6 mg/kg și oră; doza de întreținere este de 0,85 mg/kg și oră, pentru copii de 1—9 ani și 0,7 mg/kg și oră, pentru cei peste 9 ani. După realizarea ameliorării clinice dorite, se trece la administrarea orală. Injectarea intramusculară trebuie evitată, deoarece provoacă durere locală prelungită.

Aminofilina este relativ frecvent cauză de reacții adverse, dar acestea sînt obișnuit minore pentru dozele uzuale: anorexie, greață (datorite în parte acțiunii iritante locale, în parte unei acțiuni centrale), palpitații, cefalee, nervozitate, insomnii. La dozele excesive pot apărea tahicardie, aritmii, convulsii (uneori urmate de deficite neurologice permanente). Injectarea intravenoasă rapidă poate fi cauză de congestie a pielii, hipotensiune, aritmii severe, dureri precordiale, greață și vărsături, neliniște marcată, convulsii. Au fost semnalate cazuri de *moarte subită*, probabil de cauză cardiacă, care sînt atribuite precipitării teofilinei în sînge, cu realizarea de concentrații locale foarte mari.

Dozarea aminofilinei *trebuie individualizată* și făcută cu atenție, pentru a evita accidentele grave; *injectarea intravenoasă impune multă grijă*. Toxicitatea este favorizată de anoxie și acidoză.

Aminofilina, în injecții intravenoase, este contraindicată la bolnavii cu epilepsie, la cei cu infarct acut de miocard și la cei cu alergie la teofilină. Ulcerul gastro-duodenal reprezintă o contraindicație relativă. Folosirea la cardiaci, hipertensivi, hipertiroidieni, hepatici, la bătrîni și la nou-născuți impune prudență. Nu se administrează concomitent cu alte preparate xantinice (inclusiv cafeaua și ceaiul). Asocierea efedrinei sau altor simpatomimetice crește riscul reacțiilor toxice. Dozele de aminofilină trebuie micșorate sub tratamentul cu eritromicină, troleandomicină, clindamicină sau cimetidină și crescute la fumători. Aminofilina mărește eliminarea preparatelor de litiu și antagonizează efectele propranololului.

Proxifilina *(proxyphyline, spantin, spasmolysin)* și **diprofilina** *(diprophylline, dyphylline, neutraphylline)* sînt derivați de teofilină bine solubili și ceva mai puțin iritanți decît aminofilina. Se administrează oral, intramuscular sau intravenos.

Proxifilina este folosită atît ca bronhodilatator în astm, cît și ca vasodilatator în cardiopatia ischemică și tulburările de irigație periferică. Pro-

duce mai rar decît aminofilina fenomene de excitație centrală și insomnie.

Diprofilina se folosește ca bronhodilatator. Poate fi cauză, rareori, de greață și vomă; la copii există riscul de convulsii toxice.

TABELUL LIX

MEDICAȚIA FOLOSITĂ ÎN TRATAMENTUL ASTMULUI BRONȘIC*

Tratamentul medicamentos al astmului acut sever
1. Simpatomimetice s.c. (adrenalină, terbutalină).
2. Aminofilină i.v. [a].
3. Glucocorticoizi i.v. (hidrocortizon sau prednisolon sodiu succinat)[b], apoi glucocorticoizi oral (prednison)[c].

Se face hidratare (oral sau în aerosoli), fizioterapie (pentru ușurarea eliminării secrețiilor), se administrează antibiotice, se inhalează oxigen (după caz).

Tratamentul medicamentos de întreținere în astmul cronic
1. $Beta_2$-simpatomimetice în aerosoli (orciprenalină, terbutalină, salbutamol, fenoterol etc.)[d].
2. $Beta_2$-simpatomimetice oral.
3. Aminofilină oral.
4. Cromoglicat disodic în aerosoli.
5. Glucocorticoizi în aerosoli (beclometazonă).
6. Glucocorticoizi oral (prednison)[c] sau intramuscular (metilprednisolon acetat, triamcinolonă acetonid)[e].

* Medicamentele sînt redate în ordinea succesivă a introducerii, dacă simptomele nu pot fi controlate adecvat: [a] lent, cu prudență; [b] doze mari în cură scurtă; [c] după realizarea efectului dorit se încearcă reducerea treptată a dozelor pînă la suprimarea medicamentului (cînd este posibil); [d] se va evita abuzul; [e] ocazional, în cure scurte de cîteva săptămîni.

19.4. CROMOGLICATUL DISODIC ȘI KETOTIFENUL (INHIBITOARE ALE DEGRANULĂRII MASTOCITELOR)

Medicamentele din această grupă inhibă degranularea mastocitelor, *interferînd participarea histaminei și altor autacoide la generarea obstrucției bronhice.*

Cromoglicatul disodic *(sodium cromoglycate, cromolyn sodium, intal, lomudal)* este un derivat biscromonic, înrudit cu kelina (o cromonă de origine vegetală, cu proprietăți antispastice).

Administrat înaintea antigenului, cromoglicatul împiedică specific declanșarea crizei de astm alergic. De asemenea împiedică *wheezing*-ul indus de efort. Funcția pulmonară este deseori ameliorată atît în astmul alergic cît și în cel intrinsec, iar frecvența și intensitatea crizelor scade. Este cîteodată eficace la bolnavii care nu răspund suficient la aminofilină. Poate diminua necesarul de bronhodilatatoare simpatomimetice. Uneori permite reducerea dozei de glucocorticoizi. Efectul unei doze se instalează repede și durează cîteva ore; în condițiile administrării repetate eficacitatea deplină la unii bolnavi necesită 3—4 săptămîni de tratament. Medicamentul este ineficace pentru liniștirea crizei astmatice, odată ce aceasta s-a instalat. În afara astmului și bronșitei astmatiforme, au fost semnalate beneficii în rinite și keratoconjunctivite alergice.

Efectul cromoglicatului se datorește *stabilizării membranei mastocitelor*, îndeosebi la nivelul plămînilor, cu *împiedicarea degranulării* acestor celule, respectiv *blocarea eliberării de histamină* și alte autacoide. Acțiunea primară constă probabil în inhibarea fosfodiesterazei — consecutiv se *acumulează AMPc*, ceea ce determină *micșorarea permeabilității* membranelor mastocitelor *la ionii de calciu;* cuplarea antigenilor cu anticorpii

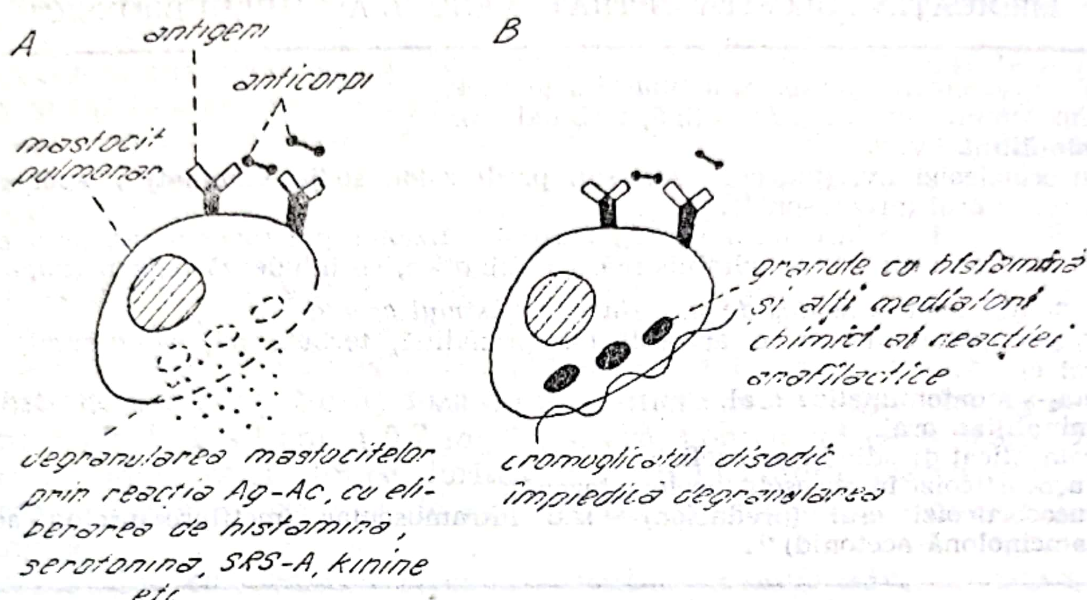


Fig. 70. — Comportarea mastocitelor pulmonare sensibilizate în lipsa (A) și în prezența (B) cromoglicatului disodic (schematic).

reaginici nu mai poate provoca influxul de calciu în mastocite, determinant pentru exocitoza mediatorilor chimici ai reacției alergice de tip anafilactic. Rezultatele terapeutice bune obținute, nu numai în astmul alergic, ci și în cel intrinsec, sugerează o implicare largă a procesului de degranulare a mastocitelor în patogenia acestor boli.

Cromoglicatul, administrat în inhalație sub formă de aerosoli, se absoarbe din plămîni în proporție de 9—10% (restul este înghițit și eliminat prin scaun). Timpul de înjumătățire este de 40—50 minute în plămîni și 4 minute în plasmă. Se elimină sub formă neschimbată, prin urină și bilă.

Medicamentul este condiționat sub formă de pulbere micronizată, în capsule conținînd 20 mg substanță activă. Un turboinhalator special perforează capsula și împrăștie pulberea, care se *inhalează*. Doza obișnuită este o capsulă de 4 ori/zi. Alte forme de administrare sînt soluția pentru instilații nazale și soluția pentru instilații conjunctivale.

Ca reacții adverse pot apărea fenomene de iritație faringiană și traheobronșică, uneori cu bronhospasm (care se combate prin inhalarea unui simpatomimetic). Bolnavii se plîng frecvent de gust amar prelungit. Au fost semnalate, rareori, urticarie, erupții cutanate, edem angioneurotic, eozinofilie pulmonară.

Ketotifenul *(ketotifene, zaditen)* are proprietăți asemănătoare cromoglicatului, inhibînd degranularea mastocitelor; de asemenea are acțiune antihistaminică blocînd receptorii H 1.

Administrat oral se absoarbe repede și complet. Este în majoritate metabolizat, cu un timp de înjumătățire în plasmă de 20 ore.

Este *activ pe cale orală*, dozele utile fiind de 1 mg dimineața și seara. Este indicat pentru profilaxia de durată a crizelor, în astmul bronșic alergic.

Reacțiile adverse sînt frecvente la începutul tratamentului, cînd pot apărea sedare și somnolență, uscăciunea gurii, greață, anorexie, epigastralgii, constipație, rareori amețeli. Asocierea cu sedative și hipnotice nu este recomandată (potențarea deprimării centrale). Administrarea simultană de ketotifen și antidiabetice orale poate fi cauză de trombocitopenie.

19.5. GLUCOCORTICOIZII ÎN ASTMUL BRONȘIC

Glucocorticoizii sau cortizonii sînt o grupă de medicamente *foarte eficace în astmul bronșic*, dar care trebuie să reprezinte un *mijloc terapeutic de rezervă*, considerînd riscul mare al reacțiilor adverse.

Glucocorticoizii provoacă, de regulă, o ameliorare spectaculoasă clinică și a funcției pulmonare. Efectul este evident îndeosebi la bolnavii care nu răspund la bronhodilatatoare și în cazurile grave de astm bronșic. Sensibilitatea la simpatomimetice revine în scurt timp.

Beneficiul terapeutic se datorește, probabil, în primul rînd *acțiunii antiinflamatorii*. Medicația cortizonică inhibă acumularea macrofagelor și a polimorfonuclearelor și deprimă activitatea fibroblaștilor, celule importante în fazele precoce, respectiv tardive ale inflamației. De asemenea micșorează formarea acidului arahidonic din fosfolipide, reducînd consecutiv sinteza prostaglandinelor, substanțe tisulare esențiale în patogenia biochimică a inflamației. O altă acțiune importantă în astm constă în favorizarea procesului de activare a adenilciclazei, sinergic cu aminele simpatomimetice.

Preparatele injectabile intravenos sînt indicate în *crizele de astm grave* și în *starea de rău astmatic*. Probele respiratorii spirografice și mecanice încep să se amelioreze după 2 ore de la injectare, efectul terapeutic devine evident după 6—12 ore, reactivitatea la bronhodilatatoarele simpatomimetice se reface în 6—8 ore.

Tratamentul cortizonic trebuie să fie cît mai precoce, cu doze mari și de scurtă durată. În aceste condiții beneficiul este maxim, iar reacțiile adverse sînt minime.

Se folosesc *preparate hidrosolubile*, care permit prepararea de soluții injectabile intravenos: **hidrocortizon sodiu succinat** *(hydrocortisone 21-sodium succinate, hydrocortisone hemisuccinate, hidrocortizon hemisuccinat, solucortef)*, **prednisolon sodiu succinat** *(prednisolone sodium succinate, hostacortin H solubile, solu-dacortil)* și **metil prednisolon sodiu succinat** *(methyl prednisolone sodium succinate, solu-medrol)*. Dozele echiactive sînt: hidrocortizon 20 mg, prednisolon și metilprednisolon 5 mg. Hidrocortizonul sodiu succinat se injectează intravenos lent, 100—500 mg în decurs de 10—20 minute, repetînd la intervale de 2—8 ore (dozele mai mari sînt necesare în cazurile foarte grave și la bolnavii care erau sub medicație cortizonică). Pentru prednisolon sau metilprednisolon sodiu succinat, se recomandă 50—250 mg la fiecare 2—8 ore. Odată cu ameliorarea

stării bolnavului doza zilnică se reduce la jumătate, apoi se trece la administrarea orală.

Injectarea intravenoasă pe o perioadă scurtă (48—72 ore) nu provoacă practic efecte nedorite. Rareori, se pot dezvolta ulcerații peptice, motiv pentru care se recomandă administrarea de antiacide gastrice, profilactic.

Preparatele injectabile intramuscular, cu *acțiune lentă și prelungită*, sînt avantajoase pentru cure de cîteva săptămîni, atunci cînd boala se agravează sau la bolnavii care necesită tratament cortizonic oral și nu cooperează.

Pot fi folosite **metilprednisolonul acetat** *(methylprednisolon acetat, depo-medrol, Urbason-Kristallsuspension)*, injecții intramusculare, cîte 40—80 mg la intervale de 1—4 săptămîni, sau **triamcinolonă acetonid** *(triamcinolone acetonid, kenalog-40 injection, volon A)* 40—80 mg o dată la 3—4 săptămîni, sau atunci cînd simptomele reapar. Aceste preparate se prezintă în suspensie apoasă, care formează un depozit la locul injectării intramusculare, substanța activă trecînd treptat în sînge.

Glucocorticoizii retard provoacă reacțiile adverse obișnuite ale medicației cortizonice. Deoarece realizează concentrații sanguine timp îndelungat, *pericolul deprimării funcției hipofizo-corticosuprarenalei este mare*. De aceea curele de acest fel trebuie să aibă un caracter ocazional (fac excepție bolnavii corticodependenți).

Folosirea glucocorticoizilor în **administrare orală** este oportună în *astmul cronic refractar la bronhodilatatoare*. Se folosesc **prednisonul** *(prednison, deltacortisone, cortancyl, decortin, hostacortin, meticorten, ultracorten)*, **prednisolonul** *(prednisolone, deltahydrocortisone, decortin-H, deltacortril, hydrocortancyl, hostacortin-H, scherisolon, supercortisol, ultracortin-H)*, **metilprednisolonul** *(methylprednisolon, medrate, medrol, urbason)* și **triamcinolona** *(triamcinolone, fluoxyprednisolone, adcortyl, delphycort, kenacort, ledercort, volon)*. Aceste preparate au *potență mare* — dozele echiactive, comparativ cu 20 mg hidrocortizon, sînt de 5 mg prednison și prednisolon și 4 mg metilprednisolon și triamcinolonă. Efectul antiinflamator este puternic, iar *tendința de retenție hidrosalină* este relativ *redusă*. Diminuarea dispneei, calmarea tusei și micșorarea expectorației, ca și revenirea reactivității la bronhodilatatoare, se manifestă de obicei după 2—3 zile de la începerea tratamentului. Efectul unei doze este de *durată intermediară* (între hidrocortizon și dexametazonă), corespunzător unui timp de înjumătățire biologic de 12—16 ore. Aceste caracteristici sînt convenabile pentru un tratament care poate dura cîteva săptămîni, dar și timp foarte îndelungat.

Tratamentul pe cale orală se începe, de exemplu, cu prednison 20—60 mg/zi (fracționat), reducînd în continuare cu cîte 5 mg la intervale de 5 zile, pînă la doza de 15 mg, apoi cu 2,5 mg la 10 zile, pînă la 10 mg; întreruperea medicației se încearcă prin reducerea cu 1—2 mg la fiecare 10 zile. Dacă întreruperea nu este posibilă se administrează doza de întreținere de 5—10 mg/zi într-o singură priză, dimineața la sculare. Schema alternativă — o zi doză dublă, o zi pauză — este mai avantajoasă, dar de multe ori nu poate controla boala.

Cele mai frecvente fenomene nedorite, semnalate la astmaticii tratați cronic cu cortizoni, sînt: acnee, fragilitate capilară, flatulență, edeme și creștere în greutate, hipertensiune, retenție de sodiu și pierdere de pota-

siu; mai rar, pot apare diabet steroidic, ulcerații și sîngerări gastroduodenale, osteoporoză, miopatie, cataractă subcapsulară. La copii creșterea poate fi oprită. Presiunea arterială, glicemia și potasemia trebuie controlate periodic. La bolnavii cu tendință la iritație gastrică se recomandă administrarea profilactică de antiacide.

Problema principală a tratamentului cortizonic de durată o reprezintă *deprimarea funcției corticosuprarenalelor* proprii, cu fenomene de *hipocorticism endogen*. Aceasta face ca mulți bolnavi, cărora li se recomandă glucocorticoizi cu intenția unei cure limitate, să devină *dependenți de medicație*, chiar dacă boala tratată nu obligă la tratament cortizonic. De aceea, indicarea acestei medicații în astmul cronic presupune mult discernămînt, iar tratamentul trebuie efectuat sub conducerea medicului.

Există **preparate cortizonice care se administrează prin inhalare**, sub formă de *aerosoli*. Din această categorie fac parte **beclometazona dipropionat** *(beclometasone dipropionate, beconase, becotide, vanceril)* și **betametazona valerat** *(betamethasone valerate, betneval, betnovate, valison)*. Pentru dozele terapeutice, acțiunea acestor preparate se *limitează la bronhii*.

Beclometazona, inhalată sub formă de particule fine, pătrunde în tractul respirator în proporție de 10—25%, restul este înghițit și se absoarbe din intestin. Medicamentul este complet inactivat prin metabolizare. După absorbția intestinală, mare parte este degradat la prima trecere prin ficat. Aceasta explică biodisponibilitatea sistemică redusă, respectiv lipsa efectelor generale.

Beclometazona se folosește pentru *profilaxia crizelor de astm* și pentru *evitarea exacerbărilor în astmul cronic*. Crește sensibilitatea la bronhodilatatoare. Permite, de multe ori, evitarea folosirii cortizonilor, reducerea dozei acestora sau chiar suprimarea medicației cortizonice sistemice.

Dozele recomandate sînt de 200—800 mcg/zi (un puf cuprinde 50 sau 100 mcg), adică 2—4 inhalații de 2—4 ori/zi. Reducerea glucocorticoidului sistemic poate fi încercată după 10—14 zile de tratament local.

Beclometazona în doze mai mici de 1 600 mcg/zi are marele avantaj că *nu provoacă efecte cortizonice generale* și *nu deprimă funcția corticosuprarenală*. Trebuie însă avut în vedere că inhalația nu substituie efectul cortizonic sistemic, de aceea, dacă bolnavul are suprarenala deja deprimată, reducerea dozei de prednison trebuie făcută treptat, cu multă prudență. Dacă astmul se agravează sau apar situații de stres, doza de prednison trebuie crescută.

Beclometazona provoacă frecvent *candidoză orofaringiană*. Această complicație, de obicei minoră, poate fi evitată prin spălarea gurii după inhalare sau prin administrarea medicamentului imediat înainte de mese. La nevoie se fac spălături bucale cu nistatină. Preparatele cortizonice inhalatorii trebuie evitate la bolnavii cu tuberculoză pulmonară.

CÎTEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

Bronhodilatin — *soluție pentru aerosoli* conținînd izoprenalină 0,5% (flacon cu 6 ml); *comprimate perlinguale* conținînd izoprenalină 10 mg (flacon cu 20 bucăți).

Hidrocortizon hemisuccinat — *fiole* a 5 ml conţinînd hidrocortizon hemisuccinat 25 mg, 100 mg sau 200 mg, dizolvat într-un ml de gliceril-formol (cutii cu o fiolă hidrocortizon şi o fiolă solvent conţinînd soluţie apoasă de bicarbonat de sodiu).

Miofilin — *comprimate* conţinînd aminofilină 100 mg (plic cu 10 bucăţi); *fiole* a 2 ml sau 10 ml soluţie apoasă injectabilă conţinînd aminofilină 48 mg, respectiv 240 mg (cutie cu 5 bucăţi).

Prednison — *comprimate* conţinînd prednison 5 mg sau 1 mg (flacon cu 30 bucăţi).

Supercortisol — *comprimate* conţinînd prednisolon 5 mg (flacon cu 25 bucăţi).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

* * * — Anticholinergic drugs for reversible airway narrowing, *Drug. Ther. Bull.*, 1976, *14*, 85; BRANDON M. L. — Newer medications to aid treatment of asthma, *Ann. Allergy*, 1977, *39*, 117; BRITAIN R. T., DEAN C. M., JACK D. — Sympathomimetic bronhodilator drugs, *Pharmacol. Therap.*, 1976, 2, p. 423; BROGDEN R. N., SPEIGHT T. M., AVERY G. S. — Sodium cromoglycate: a review of its mode of action, pharmacology, therapeutic efficacy and use, *Drugs*, 1974, 7, 5, 164; FELDMAN N. T., MacFADDEN R. E. — Asthma therapy, old and new, *Med. Clin. N. Amer.*, 1977, *61*, 6, 1 239; KOELLE G. B. — Cholinergic and non cholinergic pharmacology of bronchioles, *Postgr. Med. J.*, 1975, *51*, supl. 7, p. 63; LAURENT M. — Mal asthmatique, *Ars Medici*, 1980, *35*, 4, p. 285; MANICATIDE M. A., NICOLAESCU V. V., VOICULESCU M., RACOVEANU C., STROESCU V. — Long term corticosteroid aerosol therapy in childhood asthma, *Rev. Roum. Med. Int.*, 1978, *16*, 4, 417; MITENKO P. A., OGILVIE R. J. — Pharmacokinetics of intravenous theophylline, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1973, *14*, p. 509; NOLTE D., LICHTERFELD A. — Interaktion von Vagus und sympatikus bei Bronchialerkrankungen, Ed. Urban Schwartezenberg, München, 1980; O'LOUGHLIN J. M. — Drug therapy of bronchial asthma, *Med. Clin. N. Amer.*, 1979, *63*, 2, 391; PAUN R., POPESCU I. GR., JELEA AL. — Astmul bronşic, Ed. medicală, Bucureşti, 1974; PENNOYER D., SHEFFER A. L. — Asthma in adultes, în Current Therapy, 1982, red. CONN H. F., pag 584—588, Ed. Saunders, Philadelphia, 1982; PIAFSKY K. M., OGILVIE R. I. — Dosage of theophylline in bronchial asthma, *N. Engl. J. Med.*, 1975, 292, p. 1 219; POPESCU C., PÎRVULESCU P. — Tratamentul astmului bronşic cu cromoglicat disodic (Intal), *Med. Int.*, 1971, 6, 721; POPESCU I. GR., COMĂNESCU C., MURARIU D., STANCU C. — Treatment of bronchial asthma, with disodium cromoglycate, *Med. Int.*, 1981, 19, 2, 185; REBUCH A. S. — Antiasthmatic drugs, *Drugs*, 1974, 7, 5, p. 344—408; SEROPIAN E., FILIP V., IAMANDESCU B., POPOVICI R. — Cercetări chimice şi spirografice cu ketotifen, un nou medicament profilactic în astmul bronşic, *Viaţa med.*, 1980, 10, p. 443; SHENFIELD G. M., HODSON M. E., CLARKE S. W., PATERSON J. W. — Interactions of corticosteroids and catecholamines in the treatment of asthma. *Thorax*, 1975, *30*, p. 430; STROESCU V., NICOLAESCU V. V. — Studiu comparativ dublu-orb al clenbuterolului şi orciprenalinei, pe cale orală la astmatici, *Med. int.*, 1982, *34*, 1, p. 89; SVEDMYR N., SIMONSSON BO. G. — Drugs in the treatment of asthma, *Pharmacol. Ther.*, 1978, *3*, p. 397; TAYLOR W. A., DAPHNE H., SHELDON T., ROITT I. M. — The antianaphylactic actions of disodium cromoglycate, theophylline, isoprenaline and prostaglandins. *Int. Arch. Allergy*, 1974, *46*, p. 104; TRINER L., VULLIEMOZ Y., VEROSKY M. — Ciclyc 3′, 5′-adenosine monophosphate and bronchial tone, *Europ. J. Pharm.*, 1977, *41*, 37; VANARSDEL P. P., PAUL G. H. — Drug therapy in the management of asthma, *Ann. Int. Med.*, 1977, *87*, p. 68; WEBB-JOHNSON D. H., ANDREWS J. L. — Bronchodilator therapy, *New Engl. J. Med.*, 1977, *297*, p. 476 şi 658; WEINBERGER M. — Theophillyne for treatment of asthma, *J. Pediatr.*, 1978, *97*, p. 1; WEINBERGER M., HENDELES L. — Bases pharmacologiques du traitement broncho-dilatateur, *Ars. Medici*, 1978, *33*, 10, p. 909; WETTENGEL R. — Traitement de l'asthme bronchique, *Ars Medici*, 1978, *33*, 3, p. 265; WILSON A. F., McPHILLIPS J. — Pharmacological control of asthma, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1978, *18*, p. 541.

20. ANTIULCEROASELE (ANTIACIDE, INHIBITOARE ALE SECREȚIEI GASTRICE, PROTECTOARE ALE MUCOASEI)

Etiopatogenia bolii ulceroase este incomplet cunoscută. Există, în orice caz, un dezechilibru între factorii agresivi — suc gastric hiperacid, reflux biliar — și factorii protectori ai mucoasei gastrice — barieră de mucus, capacitate de reînnoire a celulelor epiteliale și de cicatrizare a defectelor mucoasei.

Tratamentul bolii ulceroase dispune actualmente de următoarele grupe de medicamente:

— *antiacide,* care reacționează chimic cu acidul clorhidric, crescînd pH-ul sucului gastric;

— *inhibitoare ale activității secretorii acide* a celulelor parietale de pe mucoasa fundică a stomacului, prin interferarea componentelor colinergică, histaminică, gastrinică și metabolică ale acesteia;

— *protectoare ale mucoasei.*

În faza activă a bolii obiectivele tratamentului medicamentos constau în înlăturarea durerii și grăbirea vindecării ulcerului. Tratamentul de durată urmărește prevenirea recurențelor și a complicațiilor, respectiv influențarea favorabilă a evoluției naturale a bolii.

Pentru a aprecia eficacitatea medicației asupra *durerii ulceroase* este necesară precizarea caracterului ulceros al acesteia (durere epigastrică periodică, cu ritm legat de alimentație, durere nocturnă) și cuantificarea intensității durerii. În privința *vindecării leziunii,* trebuie avut în vedere că aceasta nu este consecința tratamentului, ci reprezintă un proces spontan, pe care intervenția terapeutică îl poate grăbi. Evaluarea eficacității tratamentului episoadelor active impune efectuarea de studii controlate, ținînd seama de importanța componenței placebo și de evoluția spontană, uneori capricioasă, a ulcerului. Evaluarea eficacității tratamentului de durată, care urmărește influențarea frecvenței *complicațiilor* (sîngerări, perforație) și reducerea frecvenței *recurențelor episoadelor active,* trebuie să se întindă pe o perioadă de cel puțin 5 ani și să aibă, de asemenea, un caracter controlat.

20.1. ANTIACIDELE

Sucul gastric, cu un volum fiziologic de 2—3 l în 24 ore, conține acid clorhidric circa 150 mEq/l și are pH 1—2; de asemenea conține pepsină, o enzimă proteolitică cu un pH optimal pentru funcție de 2—4.

Antiacidele sînt substanțe care conțin cationi bazici, capabili să *neutralizeze acidul clorhidric*. Ele reduc aciditatea conținutului gastric și cantitatea de acid care ajunge în duoden. Secundar creșterii pH-ului la valori mai mari de 5 se produce o diminuare a activității proteolitice a pepsinei, enzima devenind inactivă la pH 7—8.

Eficacitatea antiacidelor depinde de *capacitatea și de viteza acțiunii neutralizante*. Se apreciază că neutralizarea acidității gastrice poate fi obținută, în funcție de valoarea secreției, prin administrarea a 10—50 mEq antiacid (disponibil) la fiecare oră. Reacția rapidă cu acidul clorhidric determină un efect intens, dar trecător, efectul fiind comparativ durabil în cazul reacției lente. Un factor important este *timpul de golire a stomacului*, care limitează efectul la 5—60 minute, în condițiile administrării pe nemîncate. Prezența alimentelor întîrzie golirea, menținînd efectul antiacid 1—2 ore.

Folosirea corectă a antiacidelor permite *accelerarea* semnificativă a *vindecării ulcerului duodenal*, datorită scăderii marcate a încărcăturii acide care ajunge în duoden. Un studiu controlat a dovedit un procent de vindecări (observat endoscopic) de circa 75% după 4 săptămîni de tratament, față de 45% pentru bolnavii care au primit un placebo. În ulcerul gastric rezultatele sînt neconcludente. În privința liniștirii durerii, studii controlate nu au putut dovedi o eficacitate mai mare pentru antiacide decît pentru placebo. Este probabil ca aceste rezultate negative se datoresc amplorii efectului placebo, care nu permite decelarea efectului farmacologic real.

În condițiile tratamentului cu antiacide, cantitatea de acid care trebuie neutralizat este crescută, datorită abolirii procesului de inhibare a secreției acide prin însăși aciditatea acesteia. Mărirea pH-ului la nivelul antrului declanșează reflex *eliberarea de gastrină*, hormon care stimulează secreția de acid clorhidric și motilitatea gastrică. Creșterea volumului și acidității sucului gastric sub influența antiacidelor este evidentă îndeosebi la bolnavii cu ulcer duodenal. Pentru unele antiacide se produce și un *rebound al acidității*, hipersecreția continuînd și cînd pH-ul gastric revine la valorile joase fiziologice. Acest efect se datorește fie acțiunii de stimulare a secreției de gastrină de către unele săruri rezultate din interacțiunea antiacidelor cu acidul gastric (mai ales clorura de calciu), fie alcalinizării conținutului jejunului proximal.

Antiacidele au fost clasificate în nesistemice și sistemice. *Antiacidele nesistemice* intră în reacție cu acidul clorhidric în stomac, cationul bazic rezultat formînd în intestin săruri insolubile, care nu se absorb. Consecutiv *echilibrul acido-bazic sistemic nu este modificat*. *Antiacidele sistemice* determină absorbția intestinală de bicarbonat de sodiu, putînd fi cauză de *alcaloză metabolică* atunci cînd sînt administrate în doze mari. Toate antiacidele, dar îndeosebi cele sistemice, *alcalinizează urina*. Compușii de aluminiu sînt antiacide nesistemice, compușii de calciu și magneziu sînt

antiacide predominant nesistemice, iar bicarbonatul de sodiu este un antiacid sistemic.

Alcaloza metabolică provocată de antiacide este de obicei nerelevantă clinic. Ea poate avea însă consecințe patologice chiar în cazul antiacidelor parțial sistemice, atunci cînd funcția renală este insuficientă. Alcaloza cronică, în condițiile ingestiei de cantități mari de calciu (carbonat de calciu, produse lactate) și fosfați, poate provoca un sindrom caracteristic *„sindromul calciu-alcalii"*, caracterizat prin hipercalcemie, alcaloză și creșterea creatininei serice. Alcalinizarea urinii poate favoriza dezvoltarea litiazei.

Antiacidele se administrează obișnuit *asociate* între ele, sub formă de comprimate (orale sau pentru supt), pulberi sau ca suspensii. Disponibilitatea pentru acțiune este mai mare pentru formele lichide. Majoritatea preparatelor conțin *hidroxid de aluminiu* (antiacid nesistemic), *oxid* sau *hidroxid de magneziu* și *carbonat de calciu* (antiacide predominant nesistemice). Ajustarea dozelor se face astfel încît motilitatea intestinală să nu fie tulburată, cunoscînd efectul *laxativ* al compușilor de magneziu și efectul *constipant* al compușilor de aluminiu, în mai mică măsură a carbonatului de calciu. În plus, diferitele preparate antiacide pot conține substanțe cu alte efecte avantajoase în diferite situații clinice: *săruri de bismut*, care exercită o acțiune protectoare față de mucoasă; *beladonă* sau alte *anticolinergice*, care inhibă activitatea secretorie acidă a celulelor parietale și întîrzie golirea stomacului prelungind efectul antiacid: *acid alginic*, care realizează o spumă ce menține antiacidele în partea superioară a conținutului gastric și le poartă către esofag, fiind avantajos în esofagita de reflux: *dimeticona (simeticonă)*, un derivat siliconic, care scade tensiunea superficială și are proprietăți antispumante, cu consecințe antiflatulente.

Administrarea antiacidelor se face ținînd seama de influența alimentelor asupra secreției și motilității gastrice. O schemă rațională de tratament recomandă o primă doză la o oră după ingestia alimentelor, cînd efectul de tamponare al acestora diminuează și secreția de acid crește, și o a doua doză după alte 2 ore, urmînd ca după o oră să se reia un nou ciclu masă-antiacide. O ultimă doză se administrează seara la culcare.

În folosirea antiacidelor trebuie avute în vedere *interacțiunile* cu alte medicamente, unele comune pentru toate antiacidele, altele particulare fiecărui compus. Alcalinizarea sucului gastric favorizează dizolvarea acidului acetilsalicilic și a altor medicamente slab acide administrate în comprimate, crescîndu-le disponibilitatea pentru absorbție. Invers, dizolvarea tetraciclinelor este îngreunată. Preparatele de fier formează în mediu acid polimeri de oxizi de fier, greu absorbabili. Prin alcalinizarea urinii este întîrziată eliminarea medicamentelor alcaline, de felul amfetaminei și chinidinei.

20.1.1. COMPUȘII DE ALUMINIU

Hidroxidul de aluminiu este un *antiacid nesistemic* cu *acțiune slabă și lentă* — un gram gel uscat de hidroxid de aluminiu (echivalent cu circa 500 mg oxid de aluminiu) poate neutraliza 7,5 mEq de acid în 60 mi-

nute. Puterea neutralizantă variază cu preparatul și scade pe măsura învechirii sale sau la căldură (datorită deshidratării). Formele lichide (suspensii) permit o reacție mai rapidă cu acidul. Proteinele alimentare micșorează puterea de neutralizare.

O altă proprietate importantă constă în capacitatea hidroxidului de magneziu de a *lega acizii biliari*. Aceasta poate contribui la beneficiul terapeutic în ulcerul gastric, gastrită și esofagită, cunoscută fiind agresivitatea acizilor biliari, conținuți în bila refluată, asupra mucoasei gastrice.

Aluminiul trivalent inhibă motilitatea gastrointestinală, întîrziind golirea stomacului și provocînd *constipație*. Ionii de aluminiu reacționează cu proteinele și au acțiune astringentă, care poate contribui la efectul constipant. La nivelul stomacului acțiunea astringentă poate fi cauză de *iritație*, manifestată rareori prin greață și vomă.

În intestin se formează fosfat de aluminiu insolubil, care se elimină. Tratamentul îndelungat poate fi cauză de *carență fosfatică*, cu osteoporoză, hipercalciurie și nefrolitiază secundară. Sărurile insolubile de acizi grași cu aluminiul pot forma *concrețiuni*, care se elimină prin scaun și, rareori, pot produce obstrucție intestinală.

Ionii de aluminiu se absorb în cantități mici din intestinul subțire, realizînd concentrații plasmatice detectabile. La bolnavii cu insuficiență renală depozitele tisulare de aluminiu cresc.

În folosirea hidroxidului de aluminiu trebuie avute în vedere interacțiunile cu multe medicamente. Biodisponibilitatea izoniazidei, sulfadiazinei, tetraciclinelor, indometacinei, clorpromazinei, propranololului, anticolinergicelor este scăzută. Biodisponibilitatea diazepamului este crescută (mecanismul nu este cunoscut).

Hidroxidul de aluminiu se folosește sub formă de *gel în suspensie apoasă* și *gel uscat*. Preparatele utilizate medical cuprind oxid de aluminiu hidratat și cantități variate de carbonat bazic de aluminiu. Conținutul în Al_2O_3 este de circa 4% în suspensii și cel puțin de 47% în gelul uscat. Dozele recomandate pentru o dată sînt de 5—30 ml gel în suspensie și 0,5—1 g gel uscat.

Carbonatul bazic de aluminiu, glicinatul de aluminiu și fosfatul de aluminiu au proprietăți asemănătoare hidroxidului de aluminiu. Ultimul, puțin eficace ca antiacid, poate crește fosfatemia dacă este administrat timp îndelungat la bolnavi cu insuficiență renală.

20.1.2. COMPUȘII DE MAGNEZIU

Hidroxidul de magneziu este *un antiacid cu acțiune intensă, rapidă* și de *durată relativ scurtă*. Capacitatea de neutralizare este de 34 mEq acid pentru 1 g hidroxid de magneziu. Administrat în exces crește pH-ul gastric la 8—9.

În intestin se formează fosfat și bicarbonat de magneziu, săruri insolubile, care se elimină prin scaun. La persoanele normale *nu se produce alcaloză*, dar urina poate deveni alcalină.

Ionii de magneziu din intestin acționează osmotic, atrăgînd apa, mărind conținutul intestinal și crescînd reflex peristaltismul, cu consecințe

purgative. Este posibil să intervină o stimulare directă a secreției și motilității intestinale.

O mică parte din magneziu (5—25%) se absoarbe, fără să provoace efecte sistemice, deoarece se elimină renal. În prezența *insuficienței renale* magneziul se poate acumula în *cantități toxice.*

Hidroxidul și ceilalți compuși de magneziu scad biodisponibilitatea digoxinei și tetraciclinei.

Preparatele folosite ca antiacide sînt *suspensia apoasă* de hidroxid de magneziu sau *laptele de magnezie,* care se administrează în doză de 5—15 ml odată și *pulberea,* cîte 500—750 mg odată.

Oxidul de magneziu sau **magnezia usta** formează în apă hidroxid de magneziu, acționînd ca atare; 1 g reacționează cu 8—20 mEq acid în decurs de 30 minute. Se recomandă în doze de 250 mg—1 g, ca antiacid și 2—5 g, ca laxativ.

Carbonatul de magneziu are efect antiacid mai slab, mai lent și mai durabil. Eliberează în stomac bioxid de carbon, care poate da senzație de greutate epigastrică. Ca și ceilalți compuși de magneziu, poate fi cauză de intoxicație cu magneziu în insuficiența renală. Dozele utile sînt de 250 mg—1 g, ca antiacid și 2—5 g, ca laxativ.

Trisilicatul de magneziu este puțin activ ca antiacid — nu poate ridica pH-ul la valori mai mari de 3; efectul este lent și durabil. Dozele mari au proprietăți laxative. Rareori formează concrețiuni intestinale. Magneziul absorbit determină uneori fenomene toxice la bolnavii cu insuficiență renală. Au fost semnalate cazuri de calculoză renală silicică în condițiile tratamentului îndelungat. Dozele recomandate sînt de 0,5—2 g odată.

20.1.3. CARBONATUL DE CALCIU

Carbonatul de calciu sau *creta preparată,* o sare foarte puțin solubilă, are *acțiune antiacidă intensă, rapidă* și *relativ durabilă:* 1 g neutralizează 13 mEq de acid în 30 minute.

Reacția cu acidul clorhidric duce la formarea de clorură de calciu, solubilă, și eliberează bioxid de carbon. Ionii de calciu stimulează secreția de gastrină, respectiv provoacă un *rebound al secreției acide:* acest efect nedorit poate fi contracarat prin administrarea frecventă a antiacidului. Ionii de calciu stimulează de asemenea secreția pancreatică enzimatică și provoacă contracția veziculei biliare.

În intestin calciul precipită în cea mai mare parte, prin formarea de carbonat, fosfat și săpunuri. Aceasta poate avea consecințe constipante; uneori se formează concrețiuni fecale. O mică parte — 10% (mai mult la cei cu hiperclorhidrie, mai puțin la cei cu hipoclorhidrie) — se absoarbe, crescînd calcemia. În caz de tratament prelungit, dozele mai mari de 8 g pe zi, provoacă hipercalcemie cronică, care poate fi periculoasă la bolnavii cu insuficiență renală. Hipercalcemia favorizează formarea calculilor renali. Uneori, urina devine alcalină, rareori se dezvoltă o alcaloză sistemică. Folosirea abuzivă a antiacidului, în condițiile unei diete lactate îndelungate, poate fi cauză de hipercalcemie cu alcaloză și calcinoză.

Carbonatul de calciu se administrează în doză de 1—2 g/zi. Se asociază, de regulă, cu alte antiacide pentru a evita dozele prea mari.

20.1.4. BICARBONATUL DE SODIU

Bicarbonatul de sodiu este o sare alcalină solubilă. Are acțiune *antiacidă foarte rapidă și intensă*. Doza de 1 g neutralizează 12 mEq de acid clorhidric. Administrat postprandial crește pH-ul gastric la 7—8, realizînd, la mulți bolnavi, un beneficiu terapeutic imediat. Efectul este *de scurtă durată*, deoarece antiacidul este repede epuizat. Se produce un rebound moderat al secreției. Bioxidul de carbon, care se eliberează brusc în reacția cu acidul clorhidric, provoacă distensie, uneori neplăcere epigastrică, dar eructația care urmează poate da o senzație de ușurare.

Bicarbonatul de sodiu este un *antiacid sistemic* tipic, aducînd în organism un exces de bază. Corespunzător produce *alcalinizarea urinii*, iar *riscul alcalozei* este semnificativ cînd medicamentul se administrează frecvent timp îndelungat; uneori se dezvoltă sindromul *„lapte-alcalii"*. De aceea bicarbonatul de sodiu nu este potrivit pentru folosirea cronică. În plus, prin *conținutul mare de sodiu* este contraindicat la bolnavii cu insuficiență cardiacă, hipertensiune arterială sau insuficiență renală.

Dozele obișnuite pentru efectul antiacid gastric sînt de 0,5—4 g o dată. Este recomandabil să nu se depășească 16 g/zi (pentru vîrstele înaintate 8 g/zi).

20.2. INHIBITOARELE SECREȚIEI GASTRICE DE ACID CLORHIDRIC

Celulele parietale, aparținînd glandelor mucoasei fundice a stomacului, secretă activ ioni de hidrogen și ioni de clor. Disponibilitatea de ioni de hidrogen este asigurată de carboanhidrază.

Secreția acidă este controlată stimulator de *nervul vag*, prin intermediul mediatorului chimic, *acetilcolina*. Aceasta, acționează direct asupra receptorilor muscarinici; de asemenea determină eliberarea de histamină. *Gastrina*, hormon peptidic secretat de mucoasa antrală, stimulează secreția gastrică, probabil indirect, prin eliberarea de histamină. *Histamina* este considerată ca stimulator chimic final al celulelor parietale; ea acționează receptorii specifici H_2, situați la acest nivel.

Secreția gastrică poate fi inhibată medicamentos prin:

— substanțele *parasimpatolitice* sau *anticolinergice*, de felul atropinei, care blochează specific receptorii muscarinici, diminuînd controlul vagal al secreției;

— *blocantele receptorilor histaminici* H_2, de felul cimetidinei, care împiedică acțiunea excitosecretorie a histaminei;

— proglumidul, *substanță antigastrinică;*

— acetazolamida, *inhibitor al carboanhidrazei*, enzimă indispensabilă pentru formarea acidului clorhidric.

20.2.1. ATROPINA ȘI ALTE PARASIMPATOLITICE FOLOSITE CA ANTISECRETORII GASTRICE

Folosirea parasimpatoliticelor sau anticolinergicelor în tratamentul bolii ulceroase urmărește *diminuarea influențelor vagale excitosecretorii.*

Parasimpatoliticele, în doze obişnuite, *inhibă secreția bazală de acid clorhidric* cu 40—50%; reducerea se face îndeosebi, pe seama volumului, concentrația acidului fiind mai puțin influențată. *Secreția maximală* provocată de pentagastrină (o pentapeptidă de sinteză cu acțiune gastrinică) şi de histamină este inhibată cu 30—40%. Secreția stimulată prin ali-

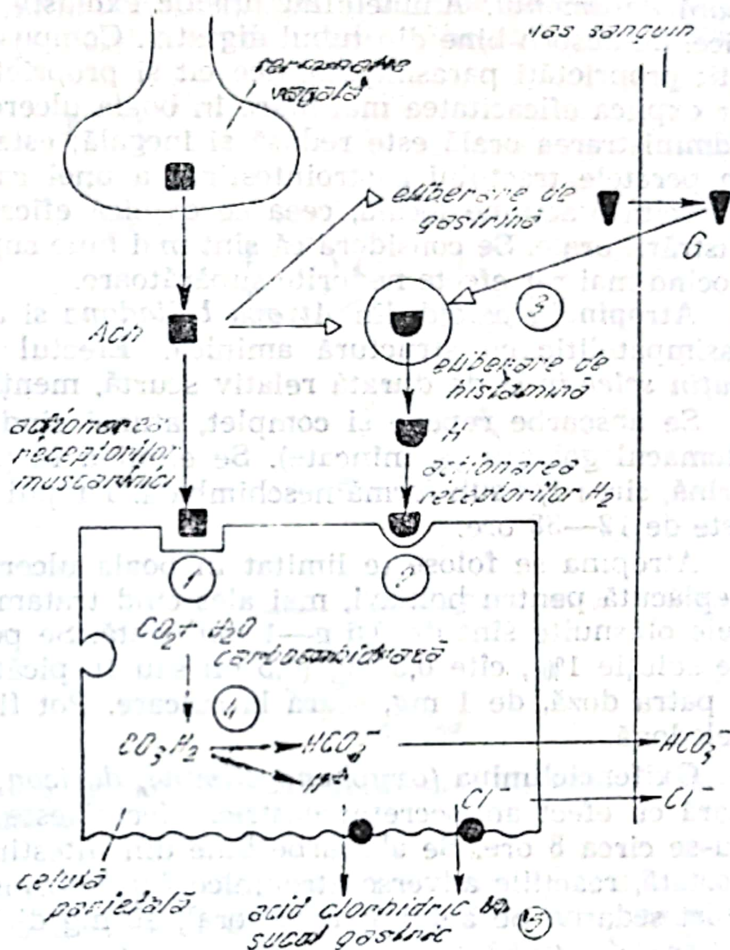


Fig. 71. — Secreția de acid clorhidric şi controlul stimulator al acesteia, exercitat de parasimpatic prin acetilcolină (Ach), de gastrină (G) şi de histamină (H); prostaglandina E_2 (PGE_2) exercită un control inhibitor. Medicația antisecretorie poate acționa anticolinergic, blocînd receptorii colinergici muscarinici (1), antihistaminic, blocînd receptorii H_2 (2), antigastrinic (3) şi prin inhibarea carboanhidrazei (4). Antiacidele gastrice intră în reacție cu acidul clorhidric din sucul gastric (5), avînd acțiune neutralizantă.

mente este influențată variabil, valoarea inhibiției fiind cuprinsă între 0 şi 60%. Dozele active împiedică de regulă şi secreția salivară. Secreția pancreatică şi biliară sînt slab influențate, deoarece sînt predominant sub control umoral.

O altă acțiune, care poate fi utilă, constă în *diminuarea tonusului şi peristaltismului gastric*, cu întîrzierea golirii în duoden. Consecutiv *efectul antiacidelor este prelungit*. Asociațiile antiacide-anticolinergice realizează o scădere a acidității gastrice mai durabilă decît pentru fiecare categorie de medicament în parte.

În condiții clinice, cîteva studii controlate au arătat că parasimpatoliticele *grăbesc vindecarea ulcerului* gastric sau duodenal. Tratamentul de durată poate *scădea frecvența recurențelor şi a complicațiilor*. Asocierea cu antiacidele este avantajoasă.

Anticolinergicele provoacă frecvent *efecte nedorite*, cînd sînt folosite în doze eficace. Uscăciunea gurii, tulburările de vedere (pierderea capacității de acomodație, fotofobie), constipația, dificultatea de a urina, deşi

minore, sînt supărătoare pentru bolnavi și reduc complianța, tratamentul de durată fiind, în general, greu acceptat. Glaucomul constituie o contraindicație.

Medicamentele din această grupă, folosite în tratamentul ulcerului, se împart în compuși cu *structură aminică* și compuși cu *structură cuaternară de amoniu*. Aminele au practic exclusiv proprietăți parasimpatolitice. Se absorb bine din tubul digestiv. Compușii cuaternari de amoniu au atît proprietăți parasimpatolitice cît și proprietăți ganglioplegice, ceea ce ar explica eficacitatea mai mare în boala ulceroasă. Disponibilitatea după administrarea orală este redusă și inegală; este însă posibilă pătrunderea în peretele tractului gastrointestinal a unei cantități suficiente pentru a exercita o acțiune locală, ceea ce explică eficacitatea în condițiile administrării orale. Se consideră că sînt mai bine suportate, dozele eficace provocînd mai rar efecte nedorite supărătoare.

Atropina, alcaloid din *Atropa belladona* și alte solanacee, este un parasimpatolitic cu structură aminică. Efectul antisecretor gastric este *puțin selectiv* și de durată relativ scurtă, menținîndu-se 3—5 ore.

Se absoarbe repede și complet, atunci cînd se administrează oral (pe stomacul gol sau pe mîncate). Se elimină în proporție de 77—94% prin urină, circa 1/3 sub formă neschimbată. Timpul de înjumătățire (faza beta) este de 12—38 ore.

Atropina se folosește limitat în boala ulceroasă, deoarece este uneori neplăcută pentru bolnavi, mai ales cînd tratamentul este îndelungat. Dozele obișnuite sînt de 0,5 g—1 mg odată. Se poate administra sub formă de soluție 1‰, cîte 0,5 mg (0,5 ml sau 10 picături), de 3 ori/zi, adăugînd a patra doză, de 1 mg, seara la culcare. Pot fi folosite și preparatele de beladonă.

Oxifenciclimina *(oxyphencyclimine, daricon, manir)* este o amină terțiară cu efect antisecretor gastric. Efectul este relativ durabil, menținîndu-se circa 8 ore. Se absoarbe bine din intestin. Este în general bine suportată, reacțiile adverse atropinice fiind obișnuit minore; are și oarecare efect sedativ. Se administrează oral, 10 mg dimineața și seara la culcare.

Pirenzepina *(pirenzepine, gastrozepin)* este un compus de sinteză cu *structură aminică,* înrudit chimic cu antidepresivele triciclice și cu ciproheptadina. Are o acțiune intensă de inhibare a secreției gastrice. *Acțiunea antisecretorie este relativ electivă:* s-a descris o afinitate mai mare pentru structurile muscarinice de la nivelul glandelor exogene (în comparație cu mușchii netezi și miocardul, mai puțin influențate). Efectul se menține circa 12 ore.

Molecula, hidrofilă, determină o absorbție digestivă limitată, disponibilitatea după administrarea orală fiind de 20—30%. Concentrația plasmatică este maximă la 3 ore de la ingestie. Dozele terapeutice realizează o concentrație plasmatică de 30—45 ng/ml. Eliminarea se face lent, în 4 zile, prin rinichi și ficat (cîte 50%), mai puțin de 1% ca metaboliți.

Pirenzepina se administrează oral, 25—50 mg dimineața și seara (înainte de mese). Există și posibilitatea introducerii în perfuzie intravenoasă.

Produce relativ frecvent uscăciunea gurii, rareori constipație și tulburări de vedere. Au fost semnalate de asemenea, creșterea apetitului, diaree,

prurit, erecția dificilă, dar relația cu medicamentul a acestor efecte nedorite nu este certă.

Propantelina *(propantheline bromide, probanthine, neopepulsan)* este un compus de sinteză cu *structură cuaternară de amoniu.* Efectele asupra secreției gastrice și motilității gastrointestinale sînt mai *selective*, probabil datorită asocierii acțiunii anticolinergice cu o acțiune ganglioplegică, care se exercită la nivelul plexurilor intramurale. Absorbția digestivă

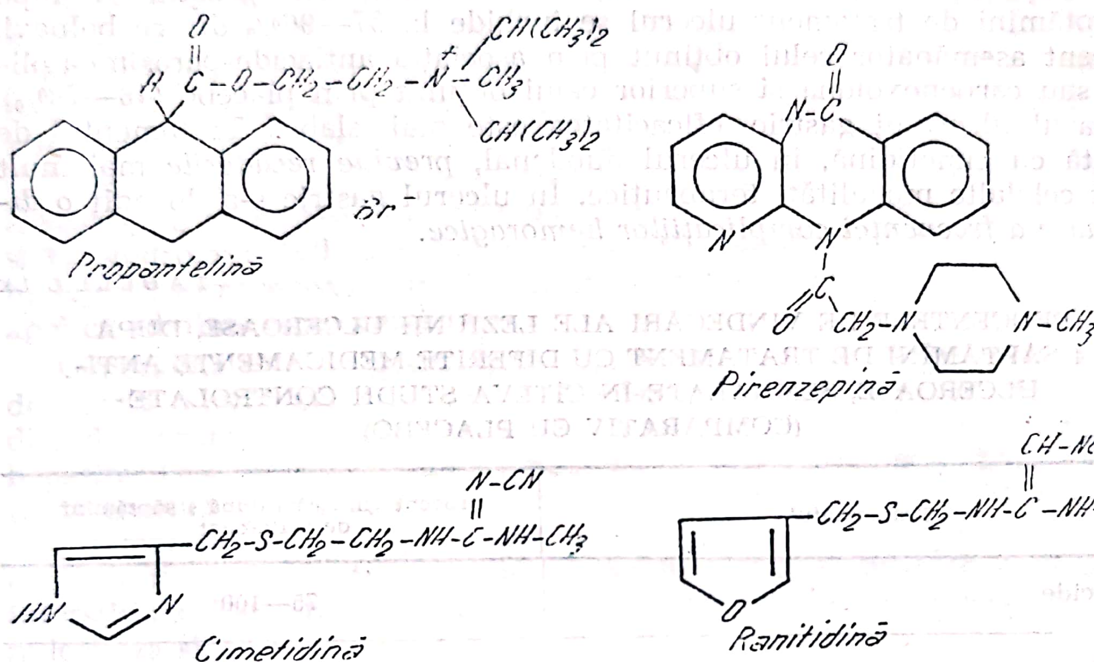


Fig. 72. — Structura chimică a unor anticolinergice și blocante H_2 histaminergice folosite ca antisecretorii în ulcer.

este incompletă și inegală, cuprinzînd doar 10—25% din doza administrată; alimentele micșorează absorbția. Eliminarea se face lent, mai ales prin urină. Timpul de înjumătățire plasmatic este de 9—14 ore. Se administrează oral, cîte 15 mg la intervale de 6 ore (doza administrată la culcare poate fi dublă).

Metantelina *(methantheline, banthine, pepulsan)* are proprietăți asemănătoare propantelinei, dar o potență mai mică, dozele eficace fiind corespunzător mai mari.

20.2.2. CIMETIDINA ȘI ALTE BLOCANTE H_2-HISTAMINERGICE

Blocantele receptorilor H_2 *împiedică efectul excitosecretor gastric al histaminei,* autacoid care reprezintă o verigă indispensabilă în controlul activității secretorii a celulelor parietale. Cimetidina și ranitidina, medicamente din această grupă, constituie mijloace terapeutice eficace în boala ulceroasă.

Cimetidina *(cimetidine, tagamet)*, un compus de sinteză cu nucleu imidazolic (ca și histamina), are *proprietăți inhibitoare marcate față de*

secreţia gastrică, diminuînd volumul secreţiei, secreţia de acid şi secreţia de pepsină. Medicamentul produce o micşorare, dependentă de doză, a secreţiei, în fazele cefalică, gastrică şi intestinală. De asemenea este împiedicată secreţia stimulată prin histamină, gastrină sau pentagastrină şi, parţial, cea stimulată prin parasimpatomimetice. Secreţia pancreatică nu este modificată.

Cimetidina, administrată la bolnavi cu *ulcer duodenal activ*, provoacă rapid *uşurare simptomatică. Vindecarea leziunii* este *grăbită* — după 4 săptămîni de tratament ulcerul se închide la 57—96% dintre bolnavi, procent asemănător celui obţinut prin asociaţia antiacide-parasimpatolitice sau carbenoxolonă şi superior celui obţinut prin placebo (48—79%). În cazul ulcerului gastric eficacitatea este mai slabă. Tratamentul de durată cu cimetidină, în ulcerul duodenal, *previne recăderile* mai mult decît celelalte modalităţi terapeutice. În ulcerul gastric s-a dovedit *o diminuare a frecvenţei complicaţiilor hemoragice*.

TABELUL LX

PROCENTELE DE VINDECĂRI ALE LEZIUNII ULCEROASE, DUPĂ 4 SĂPTĂMÎNI DE TRATAMENT CU DIFERITE MEDICAMENTE ANTIULCEROASE, SEMNALATE ÎN CÎTEVA STUDII CONTROLATE (COMPARATIV CU PLACEBO)

Tratamentul	Procent vindecări după 4 săptămîni de tratament
Antiacide	75—100
Placebo	45— 73
Anticolinergice	59— 94
Placebo	45— 73
Cimetidina	57— 96
Placebo	48— 79
Carbenoxolonă	45— 70
Placebo	27— 55

Sub tratamentul cu cimetidină se produce o *creştere a gastrinemiei*, probabil secundar reducerii acidităţii *sucului gastric* (care obişnuit controlează inhibitor secreţia hormonului). Oprirea tratamentului îndelungat în ulcerul duodenal sau gastric este uneori urmată de recădere, posibil favorizată de răspunsul gastrinic mărit, cu consecinţe hipersecretorii.

Cimetidina se absoarbe repede, în proporţie de circa 60%, după administrarea orală. Realizează concentraţii plasmatice de 0,25—0,75 mcg/ml.

Timpul de înjumătățire plasmatic este de aproximativ 2 ore. Se elimină îndeosebi pe cale renală, în mare parte nemetabolizată. Trece prin bariera placentară și în lapte.

Cimetidina se administrează obișnuit pe cale orală, cîte 200 mg de 3 ori/zi, la mese (prezența alimentelor în stomac prelungește efectul) și 400 mg la culcare. Tratamentul de durată se face cu 400 mg într-o doză unică, la culcare, zilnic.

Este indicată în ulcerul duodenal, atît în faza acută (în cură de 4—6 săptămîni), cît și ca tratament de durată, pentru prevenirea recăderilor. În ulcerul gastric este rezervată cazurilor prelungite și/sau care nu răspund la antiacide; tratamentul de durată poate fi util la bolnavii cu risc mare de complicații hemoragice.

Cimetidina există și într-o formă injectabilă, care este de ales în hemoragiile ulceroase (cu excepția celor arteriale), în ulcerele de stress și în sindromul Zollinger-Ellison. Doza recomandată este de 1—1,6 g/zi, în injecții intravenoase directe sau în perfuzii, timp de 7 zile, continuînd apoi cu administrarea orală.

Cimetidina este, în general, bine suportată. În condițiile tratamentului de scurtă durată pot surveni, relativ rar, oboseală, amețeli, diaree, bradicardie, erupții cutanate, creșterea creatininei plasmatice și a enzimelor hepatice. Ocazional pot apare ginecomastie sau galactoree, rareori impotență erectilă și oligospermie prin acțiune antiandrogenică. La bătrîni și la bolnavii cu insuficiență renală se poate dezvolta, sporadic, o stare de confuzie mintală. Au fost semnalate cîteva cazuri de hepatită și de nefrită interstițială (care regresează la oprirea medicației); leucopenia și agranulocitoza sînt excepționale.

Cimetidina poate vindeca ulcerațiile mucoasei gastrice de la nivelul unor leziuni canceroase, mascînd boala; de aceea nu este indicată decît dacă neoplazia a fost exclusă. La bolnavii cu insuficiență hepatică sau insuficiență renală trebuie folosită cu grijă și numai în doze mici. De asemenea este necesară grijă la bătrîni. Sarcina și perioada de alăptare contraindică medicamentul. Asocierea cu anticoagulantele cumarinice impune prudență și reducerea posologiei acestora, datorită riscului de accidente hemoragice. Acțiunea insulinei este de asemenea crescută.

Ranitidina *(rantidine)* este un blocant H_2 care nu cuprinde în moleculă inelul imidazolic. Are o potență mai mare decît cimetidina ca inhibitor al secreției gastrice și este capabilă să suprime aproape complet faza cefalică și gastrointestinală ale acestei secreții. Se apreciază că produce *mai puțin reacții adverse*, fiind avantajoasă îndeosebi cînd este necesar un tratament prelungit.

20.2.3. PROGLUMIDA (MEDICAȚIA ANTIGASTRINICĂ)

Proglumida *(proglumide, milid)* este un derivat de acid izoglutamic. La om, produce o reducere de pînă la 70% a secreției acide stimulată prin pentagastrină. Secreția stimulată prin histamină este inhibată cu circa 50%. Administrată timp îndelungat la ulceroși produce o reducere semnificativă a secreției gastrice (în comparație cu placebo-ul). I s-au

descris și proprietăți trofice față de mucoasă, cu favorizarea cicatrizării ulcerului. Mecanismul de acțiune nu este precizat — se presupune că acționează ca *antagonist al gastrinei*, la nivelul receptorilor specifici.

Proglumida este recomandată în ulcerul gastric și duodenal activ, în primele 20 zile cîte o fiolă a 400 mg intramuscular sau intravenos lent, împreună cu cîte 400 mg oral, înainte de masa de prînz și seară, apoi alte 20 zile cîte 400 mg oral de 3 ori/zi, înainte de mese. Doza de întreținere este de 400 mg de 2—3 ori/zi. Medicamentul este în curs de evaluare clinică.

20.2.4. ACETAZOLAMIDA (MEDICAȚIA INHIBITOARE DE CARBOANHIDRAZĂ)

Acetazolamida *(acetazolamide)* este o sulfonamidă heterociclică. În doze relativ mari, inhibă secreția gastrică acidă bazală și pe cea stimulată prin histamină sau pentagastrină. La bolnavii cu ulcer gastric și duodenal în evoluție a fost semnalată *dispariția durerii* după 2—5 zile de tratament și *grăbirea vindecării leziunii.* Acțiunea antisecretorie și beneficiul terapeutic sînt atribuite inhibării carboanhidrazei, enzimă indispensabilă pentru secreția ionilor de hidrogen din componența acidului clorhidric de către celulele parietale.

În afara proprietății antiulceroase, acetazolamida are efect diuretic (slab și repede autolimitat) și alcalinizează urina, scade presiunea intraoculară (este indicată în glaucom), poate influența favorabil micul rău epileptic, proprietăți atribuite de asemenea inhibării carboanhidrazei.

Ca antiulceros, acetazolamida a fost recomandată în doză de 25 mg/kg și zi, repartizată în 3 prize, după mese, timp de 10—14 zile, apoi 20—25 mg/kg și zi, încă 1—3 săptămîni. Preparatul *Ulcosilvanil* conține 400 mg acetazolamidă/comprimat, într-o asociație complexă, care urmărește o eficacitate sporită în ulcer și evitarea unor efecte nedorite ale acetazolamidei.

Ca reacții adverse au fost semnalate ușoare parestezii ale extremităților, astenie sau somnolență, dureri musculare. Acetazolamida poate fi, rareori, cauză de reacții alergice (sensibilizare la sulfonamide) și discrazii sanguine. Administrarea la diabetici și la bolnavii cu acidoză impune o supraveghere atentă. Este contraindicată în insuficiența hepatică, insuficiența renală și insuficiența suprarenală grave, ca și în prezența alergiei la sulfonamide.

20.3. PROTECTOARELE MUCOASEI GASTRODUODENALE ȘI ALE LEZIUNII ULCEROASE

Cîteva medicamente pot fi utile în ulcer prin acțiunea de protejare a mucoasei și a ulcerației de agresiunea chimică și mecanică. Aceasta se realizează fie prin formarea unei pelicule protectoare, fie prin stimularea secreției de mucus protector.

20.3.1. SĂRURILE DE BISMUT

Sărurile de bismut insolubile, îndeosebi preparatele coloidale, pot avea efecte terapeutice favorabile la bolnavii cu ulcer activ, crescînd proporţia vindecărilor. Mecanismul de acţiune nu este bine precizat. În mediu acid se produce o coagulare a proteinelor de la suprafaţa leziunii ulceroase sub formă de bismut proteinat, cu formarea unei *pelicule protectoare* faţă de digestia clorhidropeptică. Bismutul coloidal are de asemenea proprietatea de a *lega pepsina*. Acţiunea antiacidă este slabă.

Dozele mici de preparate de bismut (5 g o dată) au efect constipant, dozele mari (20 g) au efect laxativ. Scaunul capătă o culoare neagră, prin sulfura de bismut formată în intestin.

Bismutul nu se absoarbe, fiind practic lipsit de toxicitate în dozele obişnuite. Dozele mari pot realiza concentraţii toxice, provocînd un sindrom cunoscut sub numele de *encefalopatie mioclonică*. Nefropatiile, sindroamele subocluzive, fac apariţia fenomenelor toxice posibilă chiar la dozele mici. Manifestările intoxicaţiei constau în mioclonii exacerbate de stimulii externi şi tulburări psihice, uneori severe, care pot evolua spre comă. Fenomenele sînt, de regulă, reversibile la întreruperea medicaţiei, dar au fost semnalate şi cîteva cazuri mortale. Astenia, tulburările de somn, dificultatea de concentrare intelectuală, dificultatea de a scrie, tulburările de echilibru, cefaleea, apărute sub tratamentul cu săruri de bismut, obligă la oprirea medicaţiei.

Preparatele folosite sînt **carbonatul bazic de bismut, fosfatul de bismut, subnitratul de bismut** (de preferinţă sub formă micronizată), administrate în doze de 5 g, de 2—3 ori/zi, pe stomacul gol. Subnitratul de bismut impune precauţii suplimentare, deoarece în anumite condiţii (doze mari, administrare la copii, obstacol în progresia conţinutului intestinal), poate provoca fenomene de intoxicaţie cu nitriţi, manifestate prin methemoglobinemie şi colaps.

Tripotasiudicitrat bismutatul este un preparat coloidal modern eficace, considerat ca lipsit de toxicitate sistemică.

20.3.2. CARBENOXOLONA

Carbenoxolona *(carbenoxolone, biogastrone)* este sarea disodică a hemisuccinatului de enoxolonă (enoxolona sau acidul gliceretinic este o substanţă conţinută în rădăcina de licviriţie).

Administrată timp de 4 săptămîni la bolnavi cu ulcer gastric sau duodenal în fază evolutivă dublează proporţia vindecărilor, în comparaţie cu placebo-ul.

Beneficiul terapeutic se datorește probabil *stimulării producţiei de mucus* bogat în glicozaminoglicani şi glicoproteine. Stimularea sintezei acestor componente protectoare ale mucoasei, ar fi produsă de prostaglandine, a căror degradare este inhibată de către medicament.

Carbenoxolona se administrează oral, cîte 100 mg de 3 ori/zi (după mese) în prima săptămînă, apoi alte 3 săptămîni cîte 50 mg de 3 ori/zi.

Dezavantajul principal constă în *efectele de tip mineralcorticoid* — retenţie hidrosalină cu creştere în greutate, edeme, hipertensiune, hipo-

kaliemie — mai frecvente pentru dozele mari, la bătrîni și în caz de boli cardiorespiratorii asociate. Pentru cura de scurtă durată, în vederea tratamentului curativ al ulcerului, este necesar controlul presiunii arteriale și al kaliemiei, o dietă hiposodată și evitarea antiacidelor care conțin sodiu. Tratamentul de durată al ulcerului, pentru profilaxia recurențelor, nu este avantajos.

Efectele mineralcorticoide se datoresc acționării unor receptori intracelulari, la nivelul rinichiului și altor țesuturi. Spironolactona, care antagonizează efectele mineralcorticoide, acționînd intracelular, împiedică atît reacțiile adverse cît și efectul antiulceros. Interacțiunile cu triamterenul și amiloridul (care au acțiuni inverse aldosteronului, exercitate la nivelul membranei celulare) nu au fost precizate.

20.3.3. SUCRALFATUL

Sucralfatul *(sucralfate, ulcogant)* este un dizaharid sulfatat care conține aluminiu. Grăbește vindecarea ulcerului gastric și duodenal. Se apreciază că eficacitatea este asemănătoare cimetidinei. Efectul este atribuit formării unui complex chimic, care se leagă de mucoasă și stabilește o *barieră protectoare,* inhibînd acțiunea pepsinei și a bilei și împiedicînd difuziunea acidului clorhidric.

Se administrează oral, 1 g de 4 ori/zi, dimineața la sculare și la 2 ore după cele 3 mese, timp de 4—6 săptămîni. Este bine suportat, dar poate provoca constipație. Insuficiența renală severă contraindică preparatul.

CÎTEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

Bicarbonat de sodiu C — *comprimate* conținînd bicarbonat de sodiu 0, 5 g (flacon cu 50 de bucăți).

Calmogastrin — *comprimate* conținînd hidroxid de aluminiu coloidal 750 mg și extract de beladonă 5 mg (cutie cu 50 bucăți).

Dicarbocalm — *comprimate* pentru supt conținînd carbonat de calciu 489 mg, carbonat de magneziu 11 mg și trisilicat de magneziu 6 mg (cutie cu 50 bucăți).

Fobenal — *comprimate* conținînd alcaloizi totali din rădăcina de beladonă 0,25 mg și fenobarbital 30 mg (tub cu 50 bucăți).

Foladon — *comprimate* conținînd alcaloizi totali din rădăcina de beladonă 0,25 mg (tub cu 20 bucăți).

Trisilicalm — *comprimate* pentru supt conținînd trisilicat de magneziu 0,50 g (flacon cu 50 bucăți, cutie cu 100 bucăți).

Ulcerotrat — *comprimate* conținînd bismut subnitric 350 mg, carbonat de magneziu 300 mg, bicarbonat de sodiu 200 mg, scoarță de frangula 25 mg, rădăcină de calamus 25 mg (cutie cu 120 bucăți).

Ulcomplex — *comprimate* conținînd hidroxid de aluminiu 200 mg, butilscapalamină 10 mg și mefrobamat 200 mg (cutie cu 30 bucăți).

Ulcosilvanil — *comprimate* conținînd acetazolamidă 400 mg în asociație cu substanțe antiacide și citrat (flacon cu 60 comprimate).



BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BIDULESCU A., POPOVICI C., PANĂ S., BOTESCU M. — Avantajele, indicațiile și contraindicațiile principalelor tehnici aplicate în tratamentul bolii ulceroase, *Viața med.*, 1977, *24*, 1, p. 29; BRINBLECOMBE R. W. — Drug actions and cholinergic systems, University Park Press, Baltimore, 1974; BULIGESCU L. — Alcalinele preferabile în ulcerul gastroduodenal, *Viața med.*, 1970, *17*, 10, p. 461; BURKS T. F. — Gastrointestinal pharmacology, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1976, *16*, 15—31; FELDMAN M., RICHARDSON C. T. — Histamine H_2-receptor antagonists, *Adv. Intern. Med.*, 1978, *23*, p. 1; FORDTRAN J. S. — Placebo, antacids and cimetidine for duodenal ulcer, *N. Engl. J. Med.*, 1978, *298*, p. 1 081; FORDTRAN J. S., GROSSMAN M. I. (red.) — Third symposium on histamine H_2-receptor antagonists, *Gastroenterology*, 1978, *74*, p. 1—488; GAVRILESCU ȘT., LUCA C. — Utilizarea clinică a oxifenciclіminei, *Timișoara med.*, 1970, *2*, p. 129; GOULE J. P., HUSSON A., FONDIMARE A. — Encephalopaties aux sels insolubles de bismuth, *Nouv. Presse Méd.*, 1975, *4*, p. 1 366; GROZA P., CORNEANU M., IONESCU ST. — Effect of calcium carbonate treatment of blood pH and gastric acidity, *Rev. Roum. Physiol.*, 1971, *8*, 3, 201; HIRSCHOVITZ B. I. — H_2 histamine receptors, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1979, *19*, p. 203; HOLTERMÜLLER K. H., MALAGELADA J. R. (red.) — Advances in ulcer disease, Cap. V: Medical treatment of ulcer, p. 302—469; *Excerpta Medica*, Amsterdam, 1980; HURVITZ A. — Antiacid therapy and drug kinetics, *Clin. Pharmacokin.*, 1977, *2*, 269; IPPOLITI A., PETERSON W. — The pharmacology of peptic ulcer disease, *Clin. Gastroenterol.*, 1979, *8*, 53; LENNARD-JONES J. E. — Drugs in the treatment of peptic ulcer, in Pharmacology of gastro-intestinal motility and secretion, International Enciclopedia of pharmacology and therapeutics, section 39 A, p. 317—338, Pergamon Press, Oxford, 1973; LEWIS J. R. — Carbenoxolone sodium in the treatment of peptic ulcer, *J.A.M.A.*, 1974, *229*, p. 460; LITTMAN A., PINE B. H. — Antacid and cholinergic drugs, *Ann. Intern. Med.*, 1975, *82*, p. 544; MORRISEY I. F., BARRESAS R. F. — Drug therapy: antacitherapy, *N. Engl. J. Med.*, 1974, *290*, p. 550; PETERSON W. L., FORDTRAN J. S. — Reduction of gastric acidity, in Gastrointestinal Disease, red. SLEISENGER M. H., FORDTRAN J. S., p. 891—917, Ed. Saunders, Philadelphia, 1978; PIPER D. W., HEAP T. R. — Medical management of peptic ulcer. *Drugs.*, 1972, *3*, 366; PUȘCAȘ I. — Ulcosilvanilul, Ed. Min. Ind, Chimice, București, 1978; PUȘCAȘ I., LERINȚIU A., BLAJ ȘT., KOVACS T. — Calciul carbonic și stimularea secreției gastrice acide, *Med. int.*, 1976, *28*, 4, 303; PUȘCAȘ I., PĂUN R., URSEA N., DRAGOMIR N., ROCSIN M. — Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique dans le traitement de l'ulcere gastrique et duodenal, *Arch. Franç. Mal. App. Dig.*, 1976, *65*, 8, p. 577; ROCHA E., SILVA M. (red.) — Histamine II and anti-histaminics, Handbuch der experimentellen Pharmakologie, *18*, partea II-a, Ed. Springer, Berlin, 1970; SOLL A., WALSH J. H. — Regulation of gastric acid secretion, *Ann. Rev. Physiol.*, 1979, *41*, 35; TEXTER E. C., SMART D. F., BUTLER R. C. — Antacids, *Am. Fam. Physician*, 1975, *11*, 4, p. 111.

21. MEDICAMENTELE FOLOSITE PENTRU STIMULAREA SAU SUBSTITUIREA SECREȚIILOR DIGESTIVE

21.1. STIMULANTELE ȘI SUBSTITUENȚII SECREȚIEI GASTRICE

Amarele sînt substanțe cu gust amar, care stimulează *reflex secreția* salivară și gastrică. Se administrează obișnuit sub formă de tincturi în apă sau în vin (vinuri amare, vinuri tonice), înainte de masă, pentru a *stimula apetitul*. Beneficiul terapeutic este în mare măsură de ordin placebo.

Farmacopeea română (ediția a IX-a) prevede următoarele *tincturi amare: china* (conține chinină și alți alcaloizi, circa 1 g%), *coji de portocală, cola* (conține cafeină și alți alcaloizi, circa 0,2 g%), *gențiana, nucă vomică* (conține stricnină și alți alcaloizi, circa 0,25 g%, doza maximă pentru o dată este de 1 g și pentru 24 de ore de 3 g).

Acidul clorhidric diluat, preparat oficinal conținînd acid clorhidric 9,5—10,5%, se administrează oral, 2,5—10 ml în 200—250 ml apă, care se suge cu paiul sau cu un tub de sticlă (pentru a nu ataca dinții), în timpul meselor principale. Este recomandat ca *tratament de substituție,* pentru combaterea tulburărilor dispeptice la bolnavii cu aclorhidrie. Eficacitatea reală este îndoielnică, deoarece dozele obișnuite nu cresc acidul clorhidric liber din stomac, în prezența alimentelor ingerate. Beneficiul terapeutic este probabil datorat, cel puțin în parte, efectului placebo.

Betaina clorhidrat și **acidul glutamic clorhidrat** eliberează în apă acid clorhidric circa 25%, respectiv 20% din greutate. Prima se administrează dizolvată în apă, cel de-al doilea sub formă de capsule, după mese. Nu au probabil o eficacitate reală.

Pepsina, enzimă proteolitică conținută în sucul gastric, are funcție de endopeptidază și un pH optim pentru activitate de 2—4. Poate fi folosită, în scop *substitutiv,* la bolnavii cu ahilie gastrică, 0,3—1 g, împreună cu acidul clorhidric. Utilitatea este îndoielnică, digestia proteinelor fiind de regulă asigurată prin enzimele pancreatice.

21.2. FERMENȚII PANCREATICI ȘI ALTE ENZIME DIGESTIVE

O serie de preparate enzimatice sînt recomandate pentru *substituirea fermenților digestivi* din intestin, mai ales a fermenților pancreatici.

Pancreatina este un preparat enzimatic purificat, obținut din pancreasul proaspăt de porcine sau bovine. Enzimele conținute sînt dozate în unități F.I.F. (Federația Internațională Farmaceutică), folosind digerarea caseinei pentru cuantificarea activității proteolitice, hidroliza trigliceridelor, dintr-o emulsie de ulei de măsline sau floarea soarelui, pentru activitatea lipolitică și hidroliza amidonului pentru activitatea amilolitică. Preparatul oficinal românesc conține, la 100 de mg, *tripsină* 180 u. proteolitice, *lipază* 1 000 u. lipolitice și *amilază* 1 600 u. amilolitice.

Pancreatina, administrată oral în doze de 1—6 g/zi, în timpul meselor, poate atenua tulburările dispeptice ale *insuficienței pancreasului exocrin,* în pancreatite și în boala fibrochistică a pancreasului. Fibrele musculare și grăsimile nedigerate (creatoreea și steatoreea) diminuează sau dispar din scaun. Este eficace îndeosebi cînd se folosește profilactic, cu ocazia exceselor alimentare, care ar putea determina diaree și alte tulburări generate de incapacitatea de efort digestiv.

Eficacitatea extractelor pancreatice este limitată de inactivarea enzimelor conținute, la pH-ul acid al stomacului. Insuficiența secreției de bicarbonat în pancreatita cronică favorizează procesul de inactivare. Administrarea la mese (alimentele tamponează aciditatea), asocierea de bicarbonat de sodiu, anticolinergice și, mai ales, de cimetidină, poate contribui la menținerea activității enzimatice. O altă soluție constă în folosirea de capsule enterosolubile, dar disponibilitatea enzimelor conținute în asemenea forme farmaceutice nu este încă bine cunoscută.

Enzimele pancreatice sînt în general bine suportate. La copiii mici pot provoca, rareori, ulcerații bucale și stomatită angulară, atribuite reținerii preparatelor în gură, înainte de a fi înghițite.

Există numeroase medicamente care conțin fermenți pancreatici și alte enzime care intervin în digestie: *triferment* (conține tripsină, lipază și amilază), *combizym* (conține pancreatină, celulază și hemicelulaze), *cotazym* (conține lipază, amilază și protează), *nutrizym* (conține pancreatină, bromeline, extract uscat de bilă de bou); bromelinele și compoziția nutrizymului sînt proteaze obținute din ananas, care au avantajul de a fi active și la pH acid, dar trebuie evitate la bolnavii cu risc de sîngerare sau la cei care iau anticoagulante, deoarece pot favoriza hemoragiile.

21.3. COLERETICELE ȘI ALTE MODIFICATOARE ALE SECREȚIEI BILIARE

Colereticele sînt medicamente care *cresc cantitatea de bilă formată în ficat.* Efectul se datorește intervenției osmotice a sărurilor biliare endogene sau a sărurilor biliare exogene administrate ca medicament, ca și a altor molecule de medicamente coleretice, care secretate în canaliculii biliari, antrenează apa spre aceștia.

21.3.1. ACIZII ȘI SĂRURILE BILIARE

Acizii biliari, conjugații lor și *sărurile biliare* au funcții fiziologice importante, cu implicații farmacologice.

Sărurile biliare și, mai puțin, acizii biliari scad marcat tensiunea superficială, menținînd colesterolul în soluție, emulsionînd grăsimile și ușurîndu-le digestia. De asemenea, intervin în absorbția grăsimilor — formează agregate macromoleculare (micele), cu o suprafață hidrofilă și o porțiune centrală lipofilă, în care se acumulează lipide și substanțe lipoide (grăsimi neutre, acizi grași cu lanț lung, colesterol, vitamine liposolubile), cedate apoi epiteliului intestinal, care le absoarbe prin pinocitoză. Pentru aceste proprietăți, preparatele de bilă și sărurile biliare sînt folosite ca *medicație substitutivă*, în caz de deficit de bilă prin fistulă biliară, colestaza hepatică sau extrahepatică. Eficacitatea terapeutică nu a fost dovedită.

Acizii biliari și, în măsură mai mică, sărurile biliare au *acțiune coleretică*. Administrați ca medicament sînt secretați biliar, rețin apa în bilă și cresc fluxul biliar. Secreția de bilirubină și alte componente ale bilei nu este crescută. Hidrocolereza produsă poate fi utilă pentru spălarea căilor biliare, atunci cînd acestea conțin nisip sau calculi de dimensiuni mici. De asemenea poate contribui la *drenarea bilei*, după intervenții chirurgicale pe vezică și poate ușura vizualizarea radiologică a veziculei și căilor biliare.

Acizii și sărurile biliare provoacă uneori *diaree*. Mobilizarea calculilor poate declanșa colica biliară. Rezistența barierei mucoase a stomacului, esofagului și probabil a duodenului, este scăzută, ceea ce face posibilă dezvoltarea gastritei, a ulcerului, a esofagitei de reflux, în condițiile tratamentului prelungit cu asemenea preparate. S-a descris, de asemenea, în cazul administrării îndelungate, o afectare a epiteliului biliar. Uneori, apare o creștere a SGOT și aspartataminotransferazei. Injectarea intravenoasă a acizilor biliari poate fi cauză de hipotensiune cu bradicardie și tresăriri musculare (atribuite unei acțiuni anticolinesterazice). Toate aceste efecte nedorite, alăturate beneficiului terapeutic în general minor, au limitat mult utilizarea preparatelor biliare în cure prelungite.

Extractul de bilă de bou, care conține în principal săruri de sodiu ale conjugaților acizilor biliari, se administrează oral, 200—500 mg după mesele principale. Este folosit limitat ca *substituent al deficitului de bilă.* Este contraindicat la bolnavii cu icter obstructiv.

Acidul dehidrocolic *(acidum dehydrocholicum, fiobilin),* preparat prin semisinteză, este un hidrocoleretic activ, indicat pentru *drenarea căilor biliare* după intervențiile chirurgicale la acest nivel și pentru grăbirea opacifierii veziculei și căilor biliare în cadrul examenului radiologic. Se administrează oral, cîte 500 mg de 3 ori/zi, sau intravenos (sub formă de sare sodică), 3—5 ml din soluția 20%. Injecția intravenoasă poate servi la măsurarea timpului de circulație braț-limbă (timpul de la injectare pînă la apariția gustului amar).

Acidul chenodezoxicolic, acid biliar fiziologic, administrat timp îndelungat, *favorizează dizolvarea calculilor biliari de colesterol,* radiotransparenți (necalcificați). Dizolvarea parțială sau totală a calculilor se pro-

duce la circa 80% dintre bolnavi după 6—18 luni de tratament. La unii bolnavi (circa 25% în decurs de 2—4 ani), calculii se refac după oprirea medicației; valoarea profilactică a unui tratament de întreținere cu doze mici nu a fost stabilită. Calculii calcificați (radioopaci) și cei de bilirubină (radiotransparenți) nu sînt influențați de acidul chenodezoxicolic.

Eficacitatea terapeutică se datorește, pe de o parte, capacității mari a medicamentului de a solubiliza colesterolul, pe de alta micșorării concentrației colesterolului în bilă, ca urmare a inhibării unei enzime (hidroximetilglutaril-CoA-reductaza), care catalizează o reacție limitantă în sinteza acestuia.

Acidul chenodezoxicolic se administrează oral, 5—15 mg/kg și zi, fracționat (se începe cu doza mică, care se crește progresiv). Durata tratamentului este de 6 luni — 2 ani. Este indicat pentru tratamentul litiazei biliare colesterolice (calculi radiotransparenți într-o veziculă funcțională), atunci cînd simptomatologia este redusă sau cînd intervenția chirurgicală este contraindicată.

Reacțiile adverse sînt cele obișnuite acizilor biliari. Cu excepția diareei, care survine ocazional, toleranța este în general bună. Riscul toxicității hepatobiliare în condițiile folosirii îndelungate nu este exclus. Sarcina reprezintă o contraindicație (la maimuțe au fost semnalate leziuni hepatice ale fătului).

Acidul ursodezoxicolic, un epimer fiziologic al acidului chenodezoxicolic, este folosit tot în scopul dizolvării calculilor biliari de colesterol. Este considerat ca mai bine suportat — diareea apare rareori, nu au fost observate pînă în prezent creșteri ale transaminazelor.

21.3.2. ALTE COLERETICE

Fenobarbitalul *(phenobarbital),* cunoscut ca anticonvulsivant și hipnotic, are și *proprietăți coleretice,* crescînd excreția sărurilor biliare endogene. Efectul se datorește inducției unei enzime (colesterol-7 alfa-hidroxilaza), care contribuie la transformarea colesterolului în săruri biliare, crescînd disponibilul acestora pentru eliminare.

Fenobarbitalul *crește clearance-ul hepatic al bilirubinei,* datorită, în principal, inducției bilirubin-UDP-glucuroniltransferazei. Pentru acest efect fenobarbitalul se poate administra la nou-născuții cu hiperbilirubinemie (în doză de 45 mg/zi, fracționat), pentru micșorarea riscului icterului nuclear.

Fenilpropanolul *(phenylpropanol, carbicol)* și **florantirona** *(florantyrone)* sînt compuși de sinteză cu efect coleretic slab, care nu produc practic efecte nedorite.

Extractul de Cynara scolimus (anghinare — *anghirol)* are efect coleretic și diuretic slab.

CÎTEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

Acidopeps — *comprimate* conținînd clorhidrat de acid glutamic 500 mg și pepsină 100 mg (flacon cu 20 bucăți).

Triferment — *drajeuri* conținînd tripsină 18 u.W., lipază 6 u.W. și amilază (putere amilolitică) 6,5 g (flacon cu 30 bucăți).

Anghirol — soluție pentru uz intern conținînd extract apos deproteinizat din frunzele de *Cynara scolimus* (flacon cu 50 ml); *drajeuri* conținînd extract apos de *Cynara scolimus* 250 mg (flacon cu 40 bucăți).

Carbicol — *capsule* conținînd fenilpropanol 100 mg (cutie cu 20 bucăți).

Colebil — *drajeuri* conținînd bilă de bou uscată 100 mg, salicilat de sodiu 90 mg, metenamină 50 mg, ulei de mentă 5 mg (flacon cu 20 bucăți).

Fiobilin — *comprimate* conținînd acid dehidrocolic 250 mg (flacon cu 50 bucăți).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BATESON M. S. — Chenodeoxycholic acid, *Geriatric Med.*, 1980, *10*, p. 3; BATEY R. G. — Chenodeoxycholic acid in the management of gallstones, *Drugs*, 1977, *14*, p. 116; BUCUR GH. — Concepții actuale asupra mecanismului secreției biliare, *Viața med.*, 1970, *17*, 1, p. 23; BULIGESCU L. — Actualități în litiaza biliară, *Viața med.*, 1973, *20*, 22, p. 1 011; CAPRON J. P., ERLINGER S. — Barbiturates and biliary function, *Digestion*, 1975, *12*, 43; DOWLING R. H., HOFMAN A. F. — The medical treatment of gallstones, University Park Press, Baltimore, 1978; ERLINGER S. — Influence of drugs on bile flow, *Israel J. Med. Sci.*, 1974, 10, p. 354; THISTLE J. L. — Therapy of gallstones, *Ration. Drug. Ther.*, 1978, *12*, 3, p. 1; TOADER C.— Contribuții la patogenia și terapia biliopatiilor, *Clujul med.*, 1970, *3*, p. 521.

22. ANTIVOMITIVELE, ANTIDIAREICELE, ANTISPASTICELE, ANTIFLATULENTELE, MEDICAMENTELE CARE COMBAT ATONIA GASTRICĂ ȘI INTESTINALĂ

22.1. ANTIVOMITIVELE

Greața și voma sînt simptome neplăcute și uneori dăunătoare. Greața persistentă poate determina o pierdere durabilă a apetitului, după cum voma excesivă provoacă hipocloremie, hipokaliemie, alcaloză și deshidratare. De aceea, fără a pierde din vedere finalitatea de apărare pe care o are cîteodată voma, medicul trebuie să o combată.

Medicamentele active ca antivomitive sau antiemetice *acționează*, în majoritate, *la nivelul formațiunilor centrale* implicate în actul vomei: *centrul vomei, zona chemoreceptoare declanșatoare din bulb* și *nucleii vestibulari*. Ele interferă probabil cu funcția unor mediatori chimici: dopamina, GABA-glutamatul la nivelul zonei chemoreceptoare declanșatoare, acetilcolina la nivelul centrului vomei și al sistemului labirinto-vestibular.

22.1.1. FENOTIAZINELE NEUROLEPTICE ȘI ALTE ANTIVOMITIVE

Fenotiazinele neuroleptice sînt eficace împotriva vărsăturilor postoperatorii și postanestezice, în uremie, în boala de iradiație, în gastroenterite, ca și împotriva vărsăturilor provocate de diferite medicamente: citotoxice anticanceroase, morfină și alte opioide, digoxină, estrogeni, tetracicline, disulfiram. Greața și voma din cadrul răului de mișcare sînt slab influențate. Efectul antivomitiv se datorește probabil unei acțiuni exercitată *predominant asupra zonei chemoreceptoare declanșatoare* din bulb, ceea ce explică eficacitatea în cazurile de vomă mediată prin chemoreceptorii centrali.

Fenotiazinele neuroleptice, în condițiile utilizării ocazionale ca antivomitive, sînt în general bine suportate. Pot provoca uneori somnolență, hipotensiune ortostatică, rareori tulburări extrapiramidale (mai ales cînd se injectează). Este necesară atenție cînd sînt indicate în voma morfinică sau postanestezică, deoarece neurolepticele potențează efectele

deprimante centrale ale opioidelor. Bolile hepatice și insuficiența renală, ateroscleroza cerebrală avansată impun prudență. Folosirea în vărsăturile de sarcină nu este recomandabilă.

Clorpromazina *(chlorpromazine, clordelazin, largactil, plegomazin)* este un antivomitiv eficace în dozele relativ mici. Se administrează oral, 10—50 mg de 3 ori/zi, în supozitoare, 25—100 mg de 2 ori/zi, la nevoie în injecții intramusculare, 25—50 mg la fiecare 2—4 ore.

Proclorperazina *(prochlorperazine, compazine, emetiral, stemetil)* se administrează oral, 5—10 mg de 3—4 ori/zi, în supozitoare 2—5 mg de 2 ori/zi, la nevoie în injecții intramusculare, 5—10 mg la fiecare 3—4 ore. Este un antivomitiv foarte eficace, dar poate provoca reacții distonice, mai ales cînd se injectează (se recomandă a nu se depăși 40 mg/zi în injecții intramusculare).

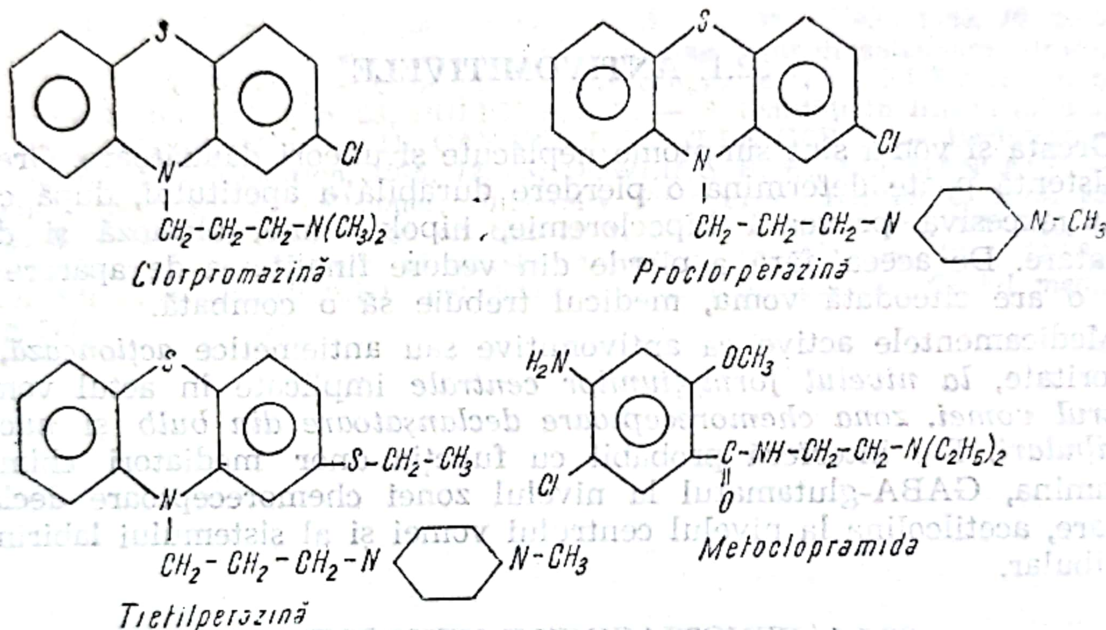


Fig. 73. — Structura chimică a unor medicamente active ca antivomitive și în răul de mișcare.

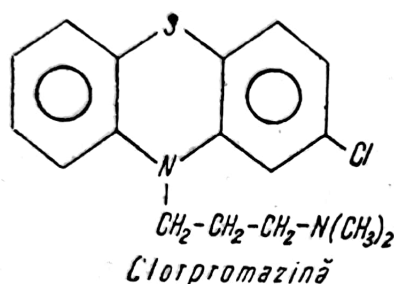
Tietilperazina *(thiethylperazine, torecan)* este o fenotiazină folosită exclusiv ca antiemetic. Se administrează oral, 10 mg de 3 ori pe zi, în supozitoare, 10 mg de 1—3 ori/zi și în injecții intramusculare, cîte 10—20 mg de 1—3 ori/zi.

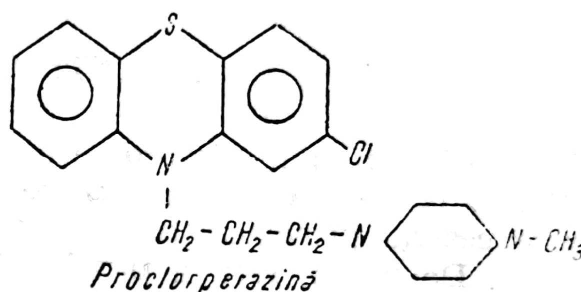


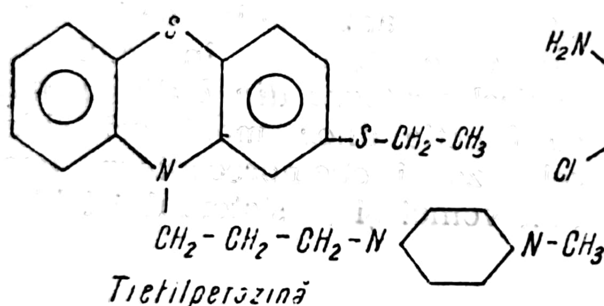
deprimante centrale ale opioidelor. Bolile hepatice şi insuficienţa renală, ateroscleroza cerebrală avansată impun prudenţă. Folosirea în vărsăturile de sarcină nu este recomandabilă.

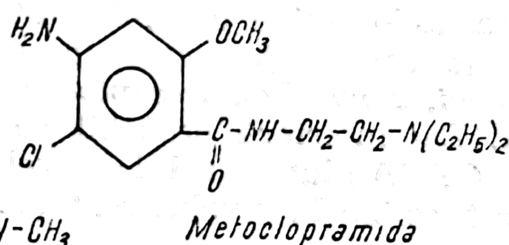
Clorpromazina *(chlorpromazine, clordelazin, largactil, plegomazin)* este un antivomitiv eficace în dozele relativ mici. Se administrează oral, 10—50 mg de 3 ori/zi, în supozitoare, 25—100 mg de 2 ori/zi, la nevoie în injecţii intramusculare, 25—50 mg la fiecare 2—4 ore.

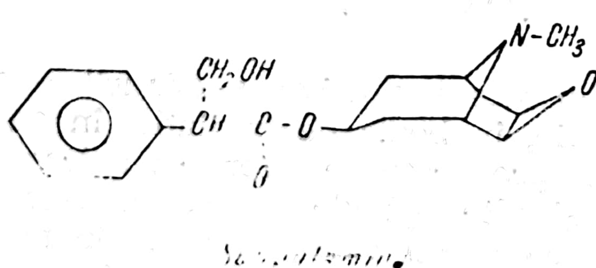
Proclorperazina *(prochlorperazine, compazine, emetiral, stemetil)* se administrează oral, 5—10 mg de 3—4 ori/zi, în supozitoare 2—5 mg de 2 ori/zi, la nevoie în injecţii intramusculare, 5—10 mg la fiecare 3—4 ore. Este un antivomitiv foarte eficace, dar poate provoca reacţii distonice, mai ales cînd se injectează (se recomandă a nu se depăşi 40 mg/zi în injecţii intramusculare).











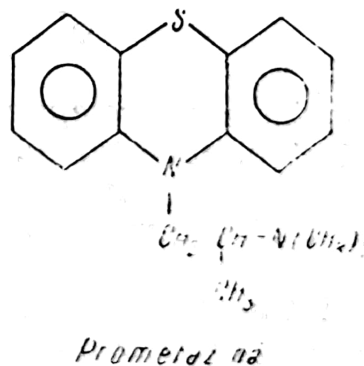


Fig. 73. — Structura chimică a unor medicamente active ca antivomitive şi în răul de mişcare.

Tietilperazina *(thiethylperazine, torecan)* este o fenotiazină folosită exclusiv ca antiemetic. Se administrează oral, 10 mg de 3 ori pe zi, în supozitoare, 10 mg de 1—3 ori/zi şi în injecţii intramusculare, cîte 10—20 mg de 1—3 ori/zi.

Metoclopramida (*metoclopramide, maxolon, primperan, reglan*), o substanță asemănătoare chimic cu procainamida, are proprietăți antiemetice marcate. Este activă în voma provocată prin iradiație, uremie, gastrită, ulcer, cancer gastric sau intestinal; poate preveni voma postanestezică și poate reduce sau suprima voma de natură medicamentoasă. Este puțin eficace în răul de mișcare.

Efectul antivomitiv se datorește *deprimării zonei chemoreceptoare declanșatoare* (probabil prin blocare dopaminergică) și unei *acțiuni periferice* — stimulează peristaltismul gastric, relaxează esofagul și sfincterul piloric (probabil prin antagonizarea unor mecanisme dopaminergice inhibitoare ale motilității, la nivelul plexului mienteric).

Efectele motorii ale metoclopramidei sînt utile în diferite stări diskinetice digestive, ca și pentru anumite procedee diagnostice — intubarea duodenului, examenul radiologic gastroduodenal. Ele sînt împiedicate de către atropină și alte medicamente anticolinergice.

Metoclopramida se administrează oral, 5—10 mg de 3 ori/zi. La nevoie se poate injecta intramuscular sau intravenos, în doză de 10 mg.

Ca reacții adverse au fost semnalate spasme musculare (survin la circa 1% din bolnavi, sînt oprite prin injectarea intramusculară de diazepam sau prin antiparkinsoniene anticolinergice, sînt reversibile la oprirea medicației), rar ginecomastie sau lactație (prin eliberarea de prolactină), diaree. La nou-născut, mai ales la prematuri, se poate produce, rareori, methemoglobinemie.

22.1.2. ANTIVOMITIVELE ACTIVE ÎN RĂUL DE MIȘCARE

Răul de mișcare se datorește stimulării excesive a aparatului vestibular. Greața și vărsăturile din cadrul acestui sindrom pot fi controlate prin scopolamină și antihistaminice. Eficacitatea este mai mare profilactic decît curativ.

Scopolamina sau *hioscina*, alcaloid din *Hyosciamus niger*, îndeaproape înrudit cu atropina, are *proprietăți anticolinergice* și este un *sedativ psihomotor*.

Administrată oral, 0,1—0,6 mg înainte de expunerea la o *mișcare intensă și de scurtă durată*, conferă *protecție față de vomă* într-o proporție de 70—75% (mai mult în cazul persoanelor foarte sensibile la mișcare și în condiții de stres intens). În injecții intramusculare, 0,2 mg odată, este uneori eficace curativ. Efectul favorabil se datorește probabil *interferării unor mecanisme colinergice la nivelul centrilor vestibulari*, a căror excitabilitate este micșorată. Scopolamina nu influențează practic alte tipuri de vomă.

Dozele mici, folosite ocazional în răul de mișcare, sînt în general bine suportate. Scopolamina poate provoca uscăciunea gurii și sedare (mai ales cînd se injectează). Asocierea amfetaminei combate deprimarea centrală și adaugă un plus de beneficiu terapeutic. Ca toate parasimpatoliticele, scopolamina este contraindicată la bolnavii cu glaucom și la cei cu adenom de prostată.

Unele **antihistaminice** sînt active împotriva greței și vomei din răul de mișcare și de altă natură. Printre acestea sînt: **prometazina** (*promethazine, phenergan, romergan*), **difenhidramina** (*diphenhydramine, benadryl*), folosită mai ales sub formă de *clorteofilinat de difenhidramină* (*dramamine*), **feniramina** (*pheniramine*), **ciclizina** (*cyclizine*), **meclozina** (*meclozine*) și **buclizina** (*buclizine*).

Antihistaminicele sînt indicate pentru profilaxia răului de mișcare. De asemenea pot fi utile în tulburările vestibulare din boala Ménière. Pot fi eficace și în vărsăturile de sarcină, ca și în voma produsă de medicamente — mai ales de opioide și anestezice generale. Efectul antivomitiv se exercită la nivelul *centrului vomei* și al *nucleilor vestibulari*, implicînd probabil o acțiune *anticolinergică centrală*.

Antihistaminicele sînt bine suportate, putînd fi administrate de repetate ori, în condițiile *expunerii prelungite la mișcări intense*. Ca efecte nedorite sînt frecvente *sedarea* și somnolența (mai mult pentru prometazină și difenhidramină, mai puțin pentru derivații piperazinici — ciclizină, meclozină, buclizină) și unele *tulburări atropinice*, mai ales uscăciunea gurii.

Prometazina, antihistaminic cu structură fenotiazinică, se folosește ca antivomitiv și în răul de mișcare, administrîndu-se oral, în doză de 10—25 mg, eventual repetat de 2—3 ori/zi. Poate fi introdusă și în supozitoare, în aceleași doze. La nevoie, se injectează intramuscular, 12,5—25 mg la fiecare 6 ore. Este intens sedativă, ceea ce apare obișnuit ca efect nedorit, dar uneori poate fi avantajos terapeutic.

22.2. ANTIDIAREICELE

Diareea — tranzitul intestinal accelerat, cu scaune moi sau apoase frecvente, impune, după caz:

— un *tratament cauzal*, adresat infecției sau afecțiunii care provoacă diareea (boli inflamatorii intestinale, malabsorbție, tireotoxicoză etc.);

— un *tratament patogenic*, de exemplu glucocorticoizii pentru combaterea inflamației mucoasei;

— un *tratament de înlocuire* a pierderilor hidrosaline (soluții de glucoză și electroliți);

— un *tratament simptomatic*.

Medicația antidiareică simptomatică cuprinde substanțe care *micșorează peristaltismul* — opioide și similare, anticolinergice — și substanțe care *cresc viscozitatea conținutului intestinal* și au *proprietăți adsorbante* și *protectoare*.

22.2.1. OPIOIDELE ȘI ALTE MEDICAMENTE ÎNRUDITE

Opiul și **morfina** au proprietăți antidiareice și constipante. Morfina *întîrzie progresiunea conținutului gastrointestinal* prin modificarea motilității și inhibarea activității secretorii. Ea produce micșorarea motilității gastrice, cu creșterea tonusului antrului și duodenului proximal, in-

hibarea marcată a mişcărilor peristaltice, cu creşterea tonusului şi stimularea contracţiilor segmentare intestinale, creşterea tonusului sfincterului ileocecal şi a sfincterului anal, inhibarea reflexului anal de defecaţie. Secreţia biliară şi pancreatică sînt diminuate. Aceste acţiuni, care apar la doze mici, inferioare celor analgezice, contribuie la formarea şi întărirea scaunului. Se consideră că morfina interferă mecanisme colinergice şi necolinergice (mediate de endorfine, serotonină etc.), la nivelul plexului mienteric.

Se foloseşte ca antidiareic, mai ales sub formă de preparate de opiu. *Tinctura de opiu,* care conţine 10 mg morfină la 1 ml sau 56 picături, se administrează în doză de 10—15 picături de 3—4 ori/zi. Este indicată pentru întărirea emisiunilor fecale la bolnavii cu ileostomie sau colostomie, ca şi în caz de diaree acută excesivă.

Utilitatea morfinei ca antidiareic este mult limitată de *riscul mare de a dezvolta dependenţă.* Morfina trebuie evitată la bolnavii cu colită ulceroasă, deoarece poate provoca dilataţia toxică a colonului. De asemenea, este contraindicată în prezenţa subocluziei sau ocluziei intestinale. Utilizarea în diareea acută provocată de *E. coli, Salmonella* sau *Shigella* şi în colita pseudomembranoasă, asociată antibioticelor cu spectru larg, este riscantă.

Codeina, derivatul metilat al morfinei, are proprietăţi asemănătoare acesteia la nivelul tubului digestiv. Este mai avantajoasă ca antidiareic,

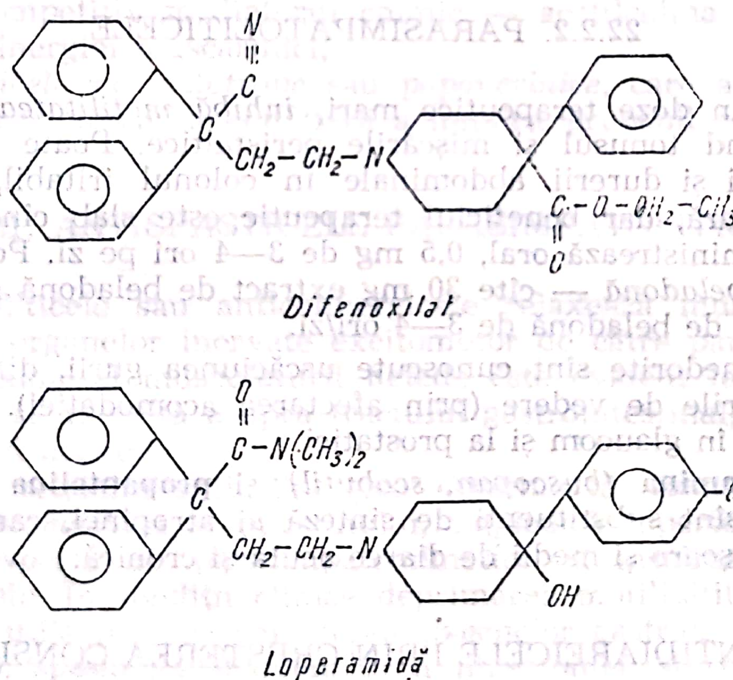


Fig. 74. — Structura chimică a difenoxilatului şi loperamidei.

deoarece *riscul de dependenţă* este *mult mai mic.* Se utilizează ca medicaţie simptomatică în diareea acută, doza recomandată fiind de 20—30 mg la fiecare 6 ore. Are aceleaşi contraindicaţii ca morfina.

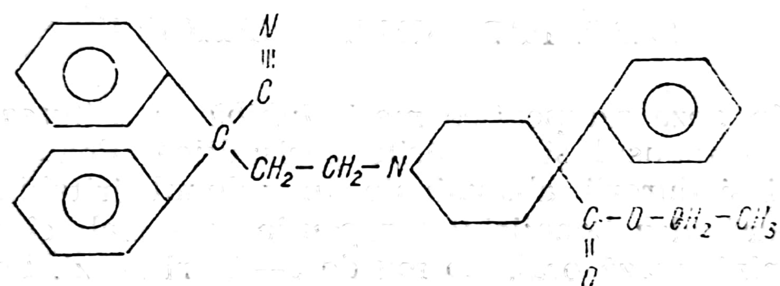
Difenoxilatul *(diphenoxylate)* este un derivat piperidinic înrudit cu petidina (înlocuitor de sinteză al morfinei). Dozele mici — 5 mg de

hibarea marcată a mişcărilor peristaltice, cu creşterea tonusului şi stimularea contracţiilor segmentare intestinale, creşterea tonusului sfincterului ileocecal şi a sfincterului anal, inhibarea reflexului anal de defecaţie. Secreţia biliară şi pancreatică sînt diminuate. Aceste acţiuni, care apar la doze mici, inferioare celor analgezice, contribuie la formarea şi întărirea scaunului. Se consideră că morfina interferă mecanisme colinergice şi necolinergice (mediate de endorfine, serotonină etc.), la nivelul plexului mienteric.

Se foloseşte ca antidiareic, mai ales sub formă de preparate de opiu. *Tinctura de opiu*, care conţine 10 mg morfină la 1 ml sau 56 picături, se administrează în doză de 10—15 picături de 3—4 ori/zi. Este indicată pentru întărirea emisiunilor fecale la bolnavii cu ileostomie sau colostomie, ca şi în caz de diaree acută excesivă.

Utilitatea morfinei ca antidiareic este mult limitată de *riscul mare de a dezvolta dependenţă*. Morfina trebuie evitată la bolnavii cu colită ulceroasă, deoarece poate provoca dilataţia toxică a colonului. De asemenea, este contraindicată în prezenţa subocluziei sau ocluziei intestinale. Utilizarea în diareea acută provocată de *E. coli, Salmonella* sau *Shigella* şi în colita pseudomembranoasă, asociată antibioticelor cu spectru larg, este riscantă.

Codeina, derivatul metilat al morfinei, are proprietăţi asemănătoare acesteia la nivelul tubului digestiv. Este mai avantajoasă ca antidiareic,



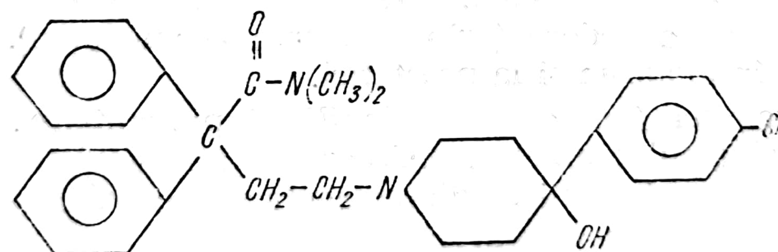


Fig. 74. — Structura chimică a difenoxilatului şi loperamidei.

deoarece *riscul de dependenţă* este *mult mai mic*. Se utilizează ca medicaţie simptomatică în diareea acută, doza recomandată fiind de 20—30 mg la fiecare 6 ore. Are aceleaşi contraindicaţii ca morfina.

Difenoxilatul *(diphenoxylate)* este un derivat piperidinic înrudit cu petidina (înlocuitor de sinteză al morfinei). Dozele mici — 5 mg de

4 ori/zi — folosite în diaree, *nu dezvoltă practic dependență.* Există preparate — *lomotil, diarsed* — care asociază difenoxilat și atropină.

Loperamida *(loperamide, imodium)* este un alt derivat piperidinic de sinteză cu proprietăți antidiareice de tip opioid. Efectul este mai intens și mai prelungit decît pentru difenoxilat. Se consideră că acțiunea este mai selectivă la nivelul tractului gastrointestinal.

Medicamentul se absoarbe incomplet și se elimină în proporție de 80—90% prin scaun; circa 1/3 se metabolizează la nivelul ficatului și se elimină biliar. Concentrația plasmatică este maximă la 4 ore de la administrarea orală, iar timpul de înjumătățire este de 7—14 ore.

Loperamida se administrează oral, în doză inițială de 4 mg, apoi cîte 2 mg după fiecare scaun diareic, fără a depăși 16 mg/zi. Dozele recomandate în condiții cronice sînt de 2 mg de 1—3 ori/zi. Este indicată în diareea acută nespecifică, în diareea cronică (funcțională, lezională, consecutivă rezecției intestinale), ca și pentru reducerea eliminărilor la bolnavii cu ileostomie.

Este în general bine suportată. Au fost semnalate distensie și dureri abdominale, greață, vomă, erupții cutanate, dar legătura acestor tulburări cu medicamentul este incertă. Ca și celelalte opioide poate provoca un megacolon toxic la bolnavii cu colită ulceroasă. *Nu dezvoltă* practic *dependență.*

22.2.2. PARASIMPATOLITICELE

Atropina, în doze terapeutice mari, *inhibă motilitatea gastrointestinală,* diminuînd tonusul și mișcările peristaltice. Poate fi eficace împotriva diareei și durerii abdominale în colonul iritabil, diverticulite, dizenteria ușoară, dar beneficiul terapeutic este slab cînd diareea este severă. Se administrează oral, 0,5 mg de 3—4 ori pe zi. Pot fi folosite și *preparate de beladonă* — cîte 30 mg extract de beladonă sau 30—60 picături tinctură de beladonă de 3—4 ori/zi.

Ca efecte nedorite sînt cunoscute uscăciunea gurii, dificultatea de a urina, tulburările de vedere (prin afectarea acomodației). Atropina este contraindicată în glaucom și la prostatici.

Butilscopolamina *(buscopan, scobutil)* și **propantelina** *(probanthine, neopepulsan)* sînt substituenți de sinteză ai atropinei, care pot fi folosiți în cazuri ușoare și medii de diaree acută și cronică.

22.2.3. ANTIDIAREICELE PRIN CREȘTEREA CONSISTENȚEI SCAUNULUI, ACȚIUNE ADSORBANTĂ ȘI PROTECTOARE

Caolinul, silicatul de aluminiu hidratat natural, administrat oral, 5—15 g/zi pe nemîncate, poate combate diareea. Efectul a fost pus pe seama proprietății de a *adsorbi toxinele* responsabile de diaree, ca și produșii de fermentație și putrefacție intestinală. De asemenea, pulberea insolubilă *crește consistența scaunului.* Beneficiul terapeutic real în diaree nu a fost stabilit prin studii controlate.

Caolinul poate *micşora absorbţia altor medicamente,* de aceea administrarea nu trebuie făcută simultan. Este contraindicat în afecţiunile stenozante ale tubului digestiv.

Cărbunele medicinal (*carbo medicinalis)* este un cărbune vegetal activat, cu *proprietăţi adsorbante* marcate. Este recomandat, cu eficacitate limitată, pentru combaterea diareei, flatulenţei, distensiei abdominale. Dozele utile sînt de 2—8 g/zi (fracţionat). Este indicat şi pentru tratamentul oral al intoxicaţiilor medicamentoase.

Pectinele sînt polizaharide obţinute din coaja de citrice şi pulpa de mere. Formează cu apa o *soluţie mucilaginoasă protectoare, are proprietăţi adsorbante.* Intră în compoziţia unor preparate medicamentoase antidiareice, dar eficacitatea reală nu a fost precizată.

22.3. ANTISPASTICELE

Antispasticele sau spasmoliticele sînt substanţe care împiedică spasmele musculaturii netede. În uzul curent termenul este limitat la medicamentele active faţă de spasmul musculaturii gastro-intestinale, biliare, a tractului urinar şi a aparatului genital feminin.

Antispasticele se împart în 2 grupe farmacodinamice:

— *antispasticele parasimpatolitice, anticolinergice, neurotrope* sau *atropinice,* care blochează stimulii vegetativi parasimpatici excitomotori, antagonizînd competitiv mediatorul chimic — acetilcolina — la nivelul receptorilor colinergiei muscarinici;

— *antispasticele musculotrope* sau *papaverinice,* care acţionează direct asupra musculaturii netede (fără a implica probabil receptorii specifici).

22.3.1. ANTISPASTICELE PARASIMPATOLITICE

Parasimpatoliticele sau anticolinergicele relaxează musculatura netedă la nivelul organelor inervate excitomotor de către parasimpatic.

Efectul relaxant al musculaturii netede este evident la dozele terapeutice mari şi se exercită asupra tractului gastrointestinal, tractului biliar şi aparatului urinar.

Atropina şi celelalte anticolinergice *diminuează tonusul şi inhibă peristaltismul stomacului* şi intestinului, împiedică hipertonia şi hipermotilitatea provocate de parasimpatomimetice şi insulină, micşorează spasmul morfinic. În condiţii clinice deprimarea motilităţii tractului digestiv poate fi utilă pentru combaterea spasmelor gastrice (în ulcer, diskinezii antrale), spasmelor duodenale, a hipertoniei şi peristaltismului intestinului subţire (de natură funcţională sau inflamatorie), a spasmelor colonului (în colonul iritabil). Efectul constipant apare ca nedorit (în afara indicaţiei în diaree). Stenozele mecanice la nivelul tractului gastrointestinal şi megacolonul reprezintă contraindicaţii.

Acţiunea antispastică asupra căilor biliare este slabă. Atropina întîrzie golirea veziculei biliare, indusă de grăsimile alimentare. Spasmul şi creşterea presiunii intrabiliare, provocate de morfină, sînt puţin influenţate. Motilitatea sfincterului coledocian nu este practic modificată. Anticoli-

nergicele se folosesc în colicile biliare și se asociază opioidelor pentru a le antagoniza efectul spastic, dar eficacitatea terapeutică reală este probabil mică.

Dozele mari de atropină *relaxează musculatura netedă a tractului urinar*. La nivelul ureterului se produce o scădere a tonusului fiziologic și diminuarea amplitudinilor contracțiilor; de asemenea pot fi atenuate spasmele medicamentoase. Eficacitatea terapeutică în colicile ureterale este slabă. Parasimpatoliticele se asociază obișnuit cu opioidele, cînd acestea se injectează pentru a liniști durerea.

Anticolinergicele *relaxează fundul vezicii urinare* și îi măresc capacitatea, *favorizînd* în același timp *contracția sfincterului vezical*. Aceste efecte explică indicațiile în enurezisul infantil, paraplegia spastică și stările de hipertonie vezicală; beneficiul terapeutic este însă incert. Adenomul de prostată reprezintă o contraindicație pentru substanțele atropinice, acestea favorizînd retenția de urină. Musculatura uterină nu este practic influențată.

În afara efectului antispastic, anticolinergicele provoacă numeroase alte efecte, utile terapeutic, sau care apar ca reacții adverse. Printre acestea sînt:

— *inhibarea secreției salivare*, care se manifestă prin uscăciunea gurii, uneori neplăcută pentru bolnavi;

— *inhibarea secreției gastrice*, utilă în tratamentul ulcerului;

— *bronhodilatație și inhibarea secreției traheobronșice; ipratropiul*, un anticolinergic de sinteză, este folosit în astmul bronșic pentru efectul bronhodilatator; atropina este indicată în preanestezie, atunci cînd anestezicul provoacă hipersecreție traheobronșică;

— *stimularea inimii* prin micșorarea influențelor vagale cardioinhibitorii; atropina poate fi utilă pentru profilaxia reflexelor cardioinhibitorii din cursul anesteziei și intervențiilor chirurgicale, ca și în caz de reflex sino-carotidian hiperactiv, pentru combaterea bradicardiei prin supradozarea digitalicelor, pentru reducerea blocului atrioventricular, cînd inhibarea conducerii este de natură vagală; atropina (și alte colinergice) este contraindicată, sau trebuie folosită cu prudență, în boala arterială coronariană, deoarece crește consumul de oxigen al miocardului; de asemenea este contraindicată în tahiaritmii;

— *midriază, cicloplegie* și *creșterea presiunii intraoculare;* efectul midriatic este util pentru examenul fundului de ochi (se folosește mai ales homatropina) și pentru tratamentul iritelor; cicloplegia este necesară pentru determinarea indicelui de refracție al cristalinului la astigmatici; atît midriaza cît și cicloplegia pot fi cauză de tulburări de vedere (prin deficit de acomodație și adaptare), fotofobie, cefalee; creșterea presiunii intraoculare contraindică toate anticolinergicele, administrate local sau sistemic, la bolnavii cu glaucom.

Pentru efectul antispastic se folosesc: atropina, derivați de atropină și scopolamină (alcaloizii înrudiți cu atropina), ca și compuși de sinteză cu structură aminică sau derivați cuaternari de amoniu. *Compușii cu structură aminică* au proprietăți antispastice prin mecanism parasimpatolitic, la care se adaugă, pentru unii, și o acțiune relaxantă directă a mușchilor netezi. Moleculele, liposolubile, trec ușor prin membrane, aminele avînd o bună disponibilitate pentru absorbție, atunci cînd se adminis-

trează oral. *Compuşii cuaternari de amoniu* au atît acţiune anticolinergică periferică, cît şi acţiune ganglioplegică la nivelul plexului intramural gastrointestinal, fiind consideraţi mai selectiv activi ca antispastice şi antisecretorii digestive. Nu au acţiuni nervoase centrale. Absorbţia după administrarea orală este incompletă şi inegală. În dozele terapeutice obişnuite sînt mai bine suportaţi decît atropina.

Atropina, alcaloid natural din beladonă, cu structură aminică, este un parasimpatolitic activ şi neselectiv. Durata efectelor sistemice este de 3—5 ore. Se absoarbe bine din intestin. Provoacă relativ frecvent efecte nedorite — uscăciunea gurii, tulburări de vedere, dificultate în urinare, constipaţie — la dozele mari utile pentru efectul relaxant şi antispastic. În situaţiile acute — de exemplu în colici — se injectează subcutanat 0,5—1 mg atropină sulfat (0,5—1 ml din soluţie 1‰, oficinală). În rest se administrează obişnuit oral, în doză de 0,3—1 mg de 3—4 ori/zi. Se poate folosi şi sub formă de *preparate de beladonă*. O doză de aproximativ 0,3 mg atropină este conţinută în: 100 mg pulbere de beladonă, 20 mg extract de beladonă şi 1 ml sau 57 picături de tinctură de beladonă.

Butilscopolamina *(scopolamine butyl bromide, buscopan, scobutil)* este un derivat cuaternar de amoniu al scopolaminei. Are efecte periferice asemănătoare atropinei şi este lipsită de acţiunea sedativă marcată a scopolaminei. Se foloseşte sub formă de bromură, fiind indicată în afecţiunile spastice gastrointestinale şi în dismenoreea spastică. Administrată

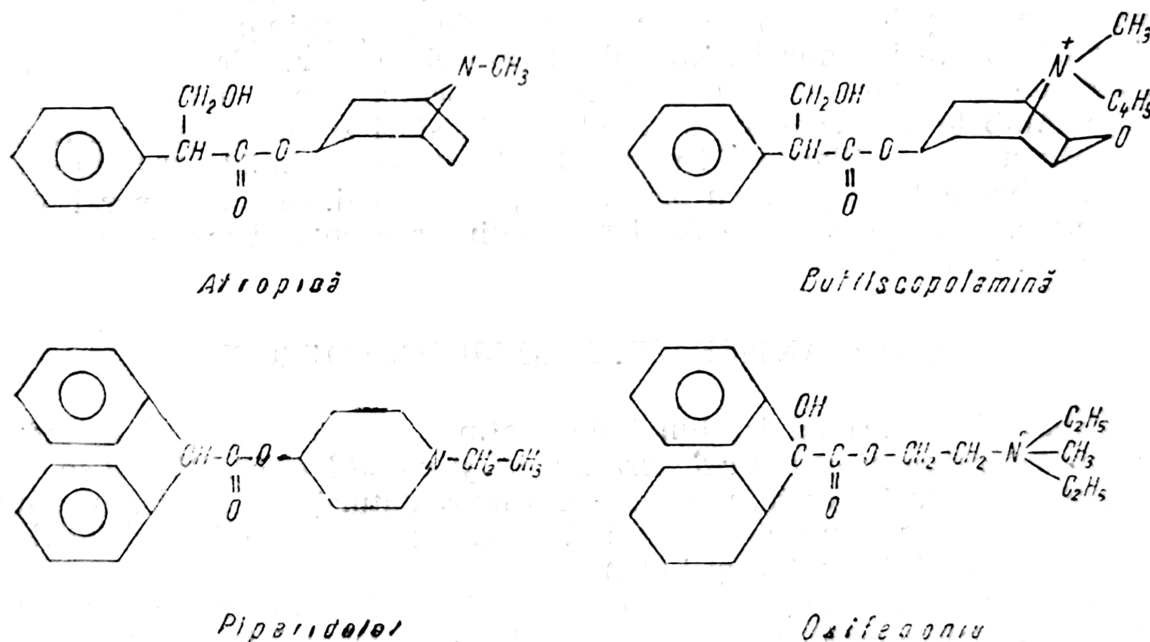


Fig. 75. — **Structura chimică a unor antispastice parasimpatolitice.**

oral, 10—20 mg de 4 ori/zi, este puţin eficace, deoarece se absoarbe în proporţie mică. Eficacitatea este mare pentru injecţiile intramusculare sau intravenoase — se introduc cîte 20 mg odată. Preparatul *scobutil compus* asociază într-o fiolă 20 mg butilscopolamină bromură şi 2,5 g noramidopirină metansulfonat.

trează oral. *Compușii cuaternari de amoniu* au atît acțiune anticolinergică periferică, cît și acțiune ganglioplegică la nivelul plexului intramural gastrointestinal, fiind considerați mai selectiv activi ca antispastice și antisecretorii digestive. Nu au acțiuni nervoase centrale. Absorbția după administrarea orală este incompletă și inegală. În dozele terapeutice obișnuite sînt mai bine suportați decît atropina.

Atropina, alcaloid natural din beladonă, cu structură aminică, este un parasimpatolitic activ și neselectiv. Durata efectelor sistemice este de 3—5 ore. Se absoarbe bine din intestin. Provoacă relativ frecvent efecte nedorite — uscăciunea gurii, tulburări de vedere, dificultate în urinare, constipație — la dozele mari utile pentru efectul relaxant și antispastic. În situațiile acute — de exemplu în colici — se injectează subcutanat 0,5—1 mg atropină sulfat (0,5—1 ml din soluție 1‰, oficinală). În rest se administrează obișnuit oral, în doză de 0,3—1 mg de 3—4 ori/zi. Se poate folosi și sub formă de *preparate de beladonă.* O doză de aproximativ 0,3 mg atropină este conținută în: 100 mg pulbere de beladonă, 20 mg extract de beladonă și 1 ml sau 57 picături de tinctură de beladonă.

Butilscopolamina *(scopolamine butyl bromide, buscopan, scobutil)* este un derivat cuaternar de amoniu al scopolaminei. Are efecte periferice asemănătoare atropinei și este lipsită de acțiunea sedativă marcată a scopolaminei. Se folosește sub formă de bromură, fiind indicată în afecțiunile spastice gastrointestinale și în dismenoreea spastică. Administrată

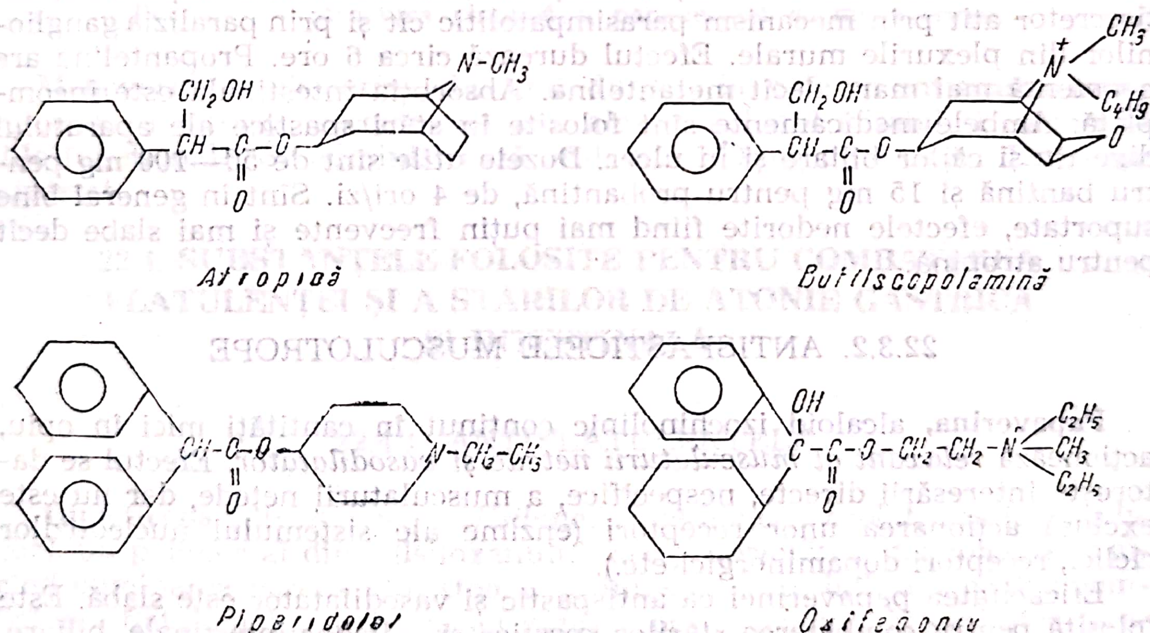


Fig. 75. — Structura chimică a unor antispastice parasimpatolitice.

oral, 10—20 mg de 4 ori/zi, este puțin eficace, deoarece se absoarbe în proporție mică. Eficacitatea este mare pentru injecțiile intramusculare sau intravenoase — se introduc cîte 20 mg odată. Preparatul *scobutil compus* asociază într-o fiolă 20 mg butilscopolamină bromură și 2,5 g noramidopirină metansulfonat.

Metilscopolamina *(scopolamin methyl bromide, methscopolamine bromide, holopon, pamine)* are proprietăţi asemănătoare butilscopolaminei, dar efectele sînt mai durabile — 8 ore. Absorbţia digestivă este limitată. Se administrează oral, 2,5 mg de 3 ori/zi, fiind indicată în afecţiunile spastice digestive.

Piperidolatul *(piperidolate, dactil)* este un compus de sinteză cu structură aminică. Are proprietăţi anticolinergice şi anestezice locale. Potenţa este mică în comparaţie cu atropina. Influenţează mai mult motilitatea decît secreţiile digestive. Durata efectului este de circa 4 ore. Se administrează oral (absorbţia este bună), 50 mg de 4 ori/zi. Este relativ bine suportat.

Diciclоverina *(dycycloverine, diciclomine, bentyl)*, alt compus sintetic cu structură aminică, are proprietăţi antispastice, anticolinergice şi musculotrope; de asemenea este anestezic local. Se administrează oral, 10—20 mg de 3—4 ori/zi, fiind indicată ca antispastic digestiv. Opiniile privind eficacitatea terapeutică sînt împărţite. Este în general bine suportată.

Oxifenoniul *(oxyphenonium bromide, antrenyl, helkamon)* este un compus cuaternar de amoniu obţinut prin sinteză. Are proprietăţi anticolinergice periferice şi ganglioplegice. Efectul durează 5—6 ore. Se administrează oral, 5—10 mg de 4 ori/zi, fiind indicat în stările spastice ale tractului gastrointestinal, biliar şi urogenital.

Metantelina *(methantheline bromide, banthine, pepulsan)* şi **propantelina** *(propantheline bromide, probanthine, neopepulsan)* sînt compuşi cuaternari de amoniu sintetici, înrudiţi chimic. Au efect antispastic şi antisecretor atît prin mecanism parasimpatolitic cît şi prin paralizia ganglionilor din plexurile murale. Efectul durează circa 6 ore. Propantelina are o potenţă mai mare decît metantelina. Absorbţia intestinală este incompletă. Ambele medicamente sînt folosite în stări spastice ale aparatului digestiv şi căilor biliare şi în ulcer. Dozele utile sînt de 50—100 mg pentru bantină şi 15 mg pentru probantină, de 4 ori/zi. Sînt în general bine suportate, efectele nedorite fiind mai puţin frecvente şi mai slabe decît pentru atropină.

22.3.2. ANTISPASTICELE MUSCULOTROPE

Papaverina, alcaloid izochinolinic conţinut în cantităţi mici în opiu, acţionează *relaxant al musculaturii netede şi vasodilatator*. Efectul se datoreşte interesării directe, nespecifice, a musculaturii netede, dar nu este exclusă acţionarea unor receptori (enzime ale sistemului nucleotizilor ciclici, receptori dopaminergici etc.).

Eficacitatea papaverinei ca antispastic şi vasodilatator este slabă. Este folosită pentru combaterea stărilor spastice şi colicilor intestinale, biliare, ureterale şi în dismenoree, dar beneficiul terapeutic nu a putut fi demonstrat prin studii controlate.

Papaverina se administrează oral, doza obişnuită fiind de 100 mg de 3—5 ori/zi. Există şi preparate retard, dar disponibilitatea pentru absorbţie a medicamentului conţinut în acestea este uneori necorespunzătoare. În situaţiile acute se injectează intramuscular 40 mg, repetînd eventual de 2—3 ori/zi; la nevoie, aceleaşi doze pot fi introduse în perfuzie intravenoasă.

Ca reacţii adverse, au fost semnalate congestia feţei, tahicardie, somnolenţă, tulburări gastrointestinale, creşterea transaminazelor şi fosfatazei alcaline în plasmă. *Injecţia intravenoasă directă poate provoca aritmii şi bloc*, chiar accidente mortale (rareori). Hipertensiunea intracraniană şi blocul atrioventricular reprezintă contraindicaţii. Glaucomul şi adenomul de prostată impun prudenţă.

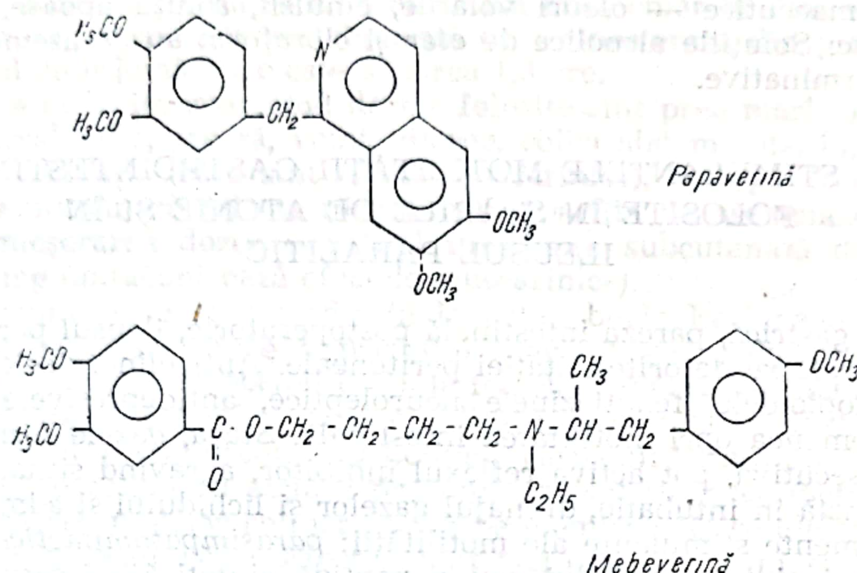


Fig. 76. — Structura chimică a papaverinei şi mebeverinei.

Mebeverina *(mebeverine, dusfatal, duspatalin)* este un antispastic musculotrop de sinteză, recomandat mai ales în colonul iritabil şi colonopatiile funcţionale. Se administrează oral, cîte 100 mg de 4 ori/zi. Este bine suportat.

22.4. SUBSTANŢELE FOLOSITE PENTRU COMBATEREA FLATULENŢEI ŞI A STĂRILOR DE ATONIE GASTRICĂ ŞI INTESTINALĂ

22.4.1. ANTIFLATULENTELE

Dimeticona *(dimeticone, polisilane, simethicone, ceolat, mylicon, siligaz)*, un polimer al dimetilsiloxanului, *are proprietăţi antispumante*, uşurînd eliminarea gazelor din stomac şi intestin. Este indicată pentru combaterea flatulenţei şi a distensiei gazoase postoperatorii. Eficacitatea terapeutică nu a fost verificată prin studii controlate, riguroase. Se administrează oral, 250—500 mg înaintea meselor şi la nevoie. Provoacă uneori constipaţie.

Cărbunele medicinal, recomandat în doze de 2—8 g/zi pentru combaterea flatulenţei, este puţin eficace, puterea de adsorbţie a gazelor în mediul lichid intestinal fiind redusă.

Carminativele sînt preparate care favorizează eliminarea gazelor din tubul digestiv, atenuînd sau înlăturînd neplăcerea care însoţeşte distensia

stomacului sau intestinului. Efectul se datorește probabil unei acțiuni iritante slabe la nivelul mucoasei, care provoacă o ușoară stimulare a motilității și relaxarea sfincterelor. Se folosesc: anasonul *(fructus anisi)*, scorțișoara *(cortex Cinnamomi)*, ghimberul *(rhizoma Singiberi)*, isma *(folium Menthae)*, mărarul *(Anethum)*, coriandrul *(pulvis Coriandri)*, cuișoarele *(Caryophyllum)*, nucșoara *(Myristica)* etc., în diferite preparate și forme farmaceutice — oleuri volatile, emulsii, soluții apoase, siropuri, tincturi etc. Soluțiile alcoolice de *eter* și *cloroform* au de asemenea proprietăți carminative.

22.4.2. STIMULANTELE MOTILITĂȚII GASTROINTESTINALE FOLOSITE ÎN STĂRILE DE ATONIE ȘI ÎN ILEUSUL PARALITIC

Atonia gastrică, pareza intestinală postoperatorie, ileusul paralitic sînt fenomene reflexe datorite iritației peritoneale. Anticolinergicele, ganglioplegicele, opioidele, fenotiazinele neuroleptice, antidepresivele triciclice pot de asemenea opri motilitatea intestinală. Staza, gazele formate, distensia consecutivă, pot activa reflexul inhibitor, agravînd situația. Tratamentul constă în intubație, drenajul gazelor și lichidului și administrarea de medicamente stimulante ale motilității: *parasimpatomimetice*, de felul neostigminei și betanecolului sau o peptidă sintetică — ceruletida, cu *acțiuni hormonale* asemănătoare colecistokininei.

Neostigmina *(neostigmine, miostin, prostigmine)* este o *substanță colinergică* cu acțiuni muscarinice și nicotinice, datorite, în mare parte *blocării reversibile a colinesterazelor*.

Neostigmina are o acțiune marcată de *stimulare a motilității tractului digestiv:* crește motilitatea porțiunii inferioare a esofagului și motilitatea gastrică, mărește tonusul și stimulează mișcările propulsive ale intestinului subțire și colonului. De asemenea crește secreția acidă a stomacului. Aceste efecte se exercită prin intermediul acetilcolinei, la nivelul plexului Auerbach și al sinapselor colinergice terminale.

Stimularea motilității gastrointestinale este utilă în caz de distensie abdominală (de cauză medicală sau chirurgicală), ca și în ileusul paralitic postoperator, condiții în care se injectează subcutanat sau intravenos lent 0,25—0,50 mg neostigmină metilsulfat, repetînd la nevoie după 4—5 ore. Activitatea peristaltică începe obișnuit la 20 minute după injectare. Administrarea se poate face și în perfuzie intravenoasă, 0,50 mg la 1 000 ml soluție salină izotonă. Se recomandă introducerea unui tub rectal pentru ușurarea eliminării gazelor, eventual o clismă mică evacuatoare. Medicamentul nu este eficace în atonia gastrică după vagotomie bilaterală, situație în care blocarea colinesterazei rămîne fără efect în teritoriul denervat.

Neostigmina *contractă mușchiul detrusor al vezicii urinare* și crește presiunea intravezicală; în același timp favorizează relaxarea trigonului și a sfincterului extern, ușurînd evacuarea urinii. Este indicată în atonia vezicală postoperatorie.

O altă acțiune constă în *stimularea musculaturii striate* prin acționarea receptorilor nicotinici de pe placa terminală motorie, de către acetil-

colina protejată de inactivare. Acțiunea stimulantă motorie este utilă în miastenia gravă (unde eficacitatea are chiar valoare diagnostică) și în intoxicația prin curarizante antidepolarizante (tubocurarină, galamină, pancuroniu).

Neostigmina are molecula polară (este un compus cuaternar de amoniu), trecînd greu prin membrane. Absorbția digestivă este slabă — eficacitatea este limitată cînd se administrează oral, chiar în doze mari (15—30 mg). În organism este metabolizată de colinesteraza din plasmă și ficat; timpul de înjumătățire este de circa 1,3 ore.

Efectele nedorite apar cînd dozele folosite sînt prea mari. Se pot produce hipersalivație, greață, vomă, diaree, colici abdominale, hipersecreție bronșică, sudorație (care sînt efecte muscarinice), crampe, fasciculații și slăbiciune musculară (efecte nicotinice). Apariția de asemenea tulburări impune micșorarea dozei, eventual injectarea subcutanată de atropină 0,25—0,5 mg (antagonizează efectele muscarinice).

Neostigmina este contraindicată în astm, boala Parkinson și în prezența obstrucției mecanice a tractului digestiv sau căilor urinare. Trebuie evitată, în măsura posibililului, la femeia însărcinată (deși mic, există un risc teratogen, iar stimularea motilității uterine poate fi dăunătoare).

Betanecolul *(bethanecol, urecholine)*, carbamil-beta-metilcolina, este un derivat de colină cu acțiuni predominant *muscarinice* (acționează direct asupra receptorilor colinergici de pe membranele celulelor efectoare inervate de parasimpatic). Efectele sînt mai evidente la nivelul *musculaturii netede a tubului digestiv și căilor urinare*. Durata de acțiune este relativ prelungită (în comparație cu acetilcolina), deoarece molecula este rezistentă la colinesterază.

Betanecolul este indicat pentru combaterea atoniei gastrice și distensiei abdominale postoperatorii, a atoniei gastrice după bivagotomie, a retenției urinare (funcționale) postoperatorii și postpartum, a atoniei neurogene a vezicii urinare. Se injectează subcutanat (nu intramuscular) 2,5 mg, repetînd la intervale de 15—30 minute, după nevoie, pînă la cel mult 4 doze. Se poate administra pe cale orală (este mai puțin activ), 10—15 mg de 3—4 ori/zi.

Reacțiile adverse sînt relativ frecvente: neplăcere abdominală, congestia feței, sudorație și, la dozele mari, stare de rău, cefalee, senzație de căldură, colici, diaree, dispnee, hipotensiune (se injectează subcutanat 0,5 mg atropină). Hipertiroidismul, sarcina, ulcerul, astmul bronșic, bradicardia și hipotensiunea, boala coronariană, epilepsia și parkinsonismul reprezintă contraindicații. Betanecolul nu trebuie administrat în prezența obstrucției mecanice a tractului digestiv sau a căilor urinare, ca și după anumite intervenții chirurgicale pe tractul digestiv (anastomoze, rezecții gastrointestinale) sau după intervenții recente pe vezica urinară.

Carbacolul *(carbachol, carbacholine, doryl, vasoperif)*, carbamilcolina, are proprietăți asemănătoare betanecolului, dar reacțiile adverse sînt mai importante. Indicațiile și contraindicațiile sînt aceleași. Se administrează oral 1,4 mg, sau în injecții subcutanate 0,125—0,25 mg, repetînd, după nevoie, pînă la cel mult 3 doze pe zi.

Ceruletida *(ceruletide, caerulein, takus)* este o decapeptidă de sinteză înrudită chimic și farmacodinamic cu colecistokinina; poate fi considerată ca făcînd parte din *familia hormonilor gastrointestinali*. Are *acțiune*

stimulantă rapidă și intensă asupra motilității intestinale (cu excepția duodenului), inițiind și mărind activitatea peristaltică. Este indicată în ileusul paralitic postoperator. Se introduce în perfuzie intravenoasă 0,1 mcg/kg și oră (timp de 60—90 minute); de asemenea este eficace pentru combaterea atoniei gastrointestinale postoperatorii — se injectează intramuscular 0,3 mcg/kg.

Alte acțiuni utile sînt: *acțiunea colecistokinetică*, utilă în cadrul examenului radiologic al veziculei și căilor biliare; *stimularea secreției pancreatice exocrine*, folosită pentru testarea funcției pancreasului.

Ca reacții adverse au fost semnalate, în ordinea descrescîndă a frecvenței: greață și vomă (la 1—1,4% din bolnavi), tahicardie, dureri epigastrice și abdominale, slăbiciune, sudorație, hipotensiune cîteodată ortostatică. Ileusul mecanic, litiaza coledociană obstructivă, pancreatita acută, șocul, bolile cardiovasculare severe, reprezintă contraindicații. Medicamentul trebuie evitat în primul trimestru de sarcină.

CÎTEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

ANTIVOMITIVE

Bromhidrat de scopolamină — *fiole* a 1 ml soluție apoasă injectabilă, conținînd scopolamină bromhidr. 0,25 mg (cutie cu 100 bucăți).

Clordelazin — *drajeuri* conținînd clorpromazină maleat 25 mg (flacon cu 50 bucăți).

Emetiral — *drajeuri* conținînd proclorperazină dimaleat 5 mg (flacon cu 20 bucăți); *supozitoare* conținînd proclorperazină dimaleat 5 mg sau 25 mg (cutie cu 6 bucăți).

Feniramin — *comprimate* conținînd feniramină p-aminosalicilică 50 mg sau 100 mg (cutie cu 20 bucăți); fiole a 2 ml soluție apoasă injectabilă conținînd feniramină p-aminosalicilică 50 mg (cutie cu 5 bucăți).

Lauronil — *comprimate* conținînd scopolamină bromhidr. 0,6 mg și fenobarbital 100 mg (tub cu 20 bucăți).

Romergan — *drajeuri* conținînd prometazină maleat 30 mg (flacon cu 20 bucăți); *fiole* a 2 ml soluție apoasă injectabilă conținînd prometazină hcl. 5 mg (cutie cu 5 bucăți); *sirop* pentru adulți conținînd prometazină maleat 124 mg, acid ascorbic 500 mg și efedrină hcl. 100 mg/100 g (flacon cu 125 ml); *sirop* pentru copii conținînd prometazină maleat 124 mg și acid ascorbic 500 mg/100 g (flacon cu 125 ml).

Torecan — *drajeuri* conținînd tietilperazină maleat 10,8 mg, corespunzător la 6,5 mg tietilperazină bază (flacon cu 50 bucăți); fiole a 1 ml soluție injectabilă conținînd tietilperazină maleat 10,8 mg (cutie cu 5 bucăți).

ANTIDIAREICE, ANTISPASTICE, ANTIFLATULENTE

Carbo medicinalis — *comprimate* conținînd cărbune medicinal 0,5 g (cutie cu 100 bucăți).

Codenal — *comprimate* conținînd codeină 15,5 mg și fenobarbital 8,5 mg (flacon cu 10 bucăți).

Fobenal — *comprimate* conținînd alcaloizi totali din rădăcina de beladonă 0,25 mg și fenobarbital 30 mg (tub cu 20 bucăți).

Foladon — *comprimate* conținînd alcaloizi totali din rădăcina de beladonă 0,25 mg (tub cu 20 bucăți).

Lizadon — *comprimate* conținînd papaverină hcl. 40 mg, atropină sulf. 0,4 mg, fenobarbital 30 mg și aminofenazonă 150 mg (flacon cu 20 bucăți); *supozitoare* conținînd papaverină hcl. 30 mg, atropină sulf. 0,3 mg și fenobarbital 20 mg (cutie cu 3 bucăți).

Papaverină — *comprimate* conținînd papaverină hcl. 100 mg (flacon cu 30 bucăți); *fiole* a 1 ml sau 2 ml soluție injectabilă conținînd papaverină hcl. 40 mg, respectiv 20 mg (cutie cu 10 bucăți).

Scobutil — *comprimate* conținînd butilscopolamină bromură 10 mg (flacon cu 20 bucăți); *supozitoare* conținînd butilscopolamină bromură 10 mg sau 7,5 mg (cutie cu 5 bucăți); *fiole* a 1 ml soluție apoasă injectabilă conținînd butilscopolamină bromură 10 mg (cutie cu 10 bucăți).

Scobutil compus — *fiole* a 5 ml soluție injectabilă conținînd butilscopolamină bromură 20 mg și noramidopirină metansulfonat de sodiu 2,5 g (cutie cu 5 bucăți); *supozitoare* conținînd butilscopolamină bromură 10 mg și noramidopirină metansulfonat de sodiu 1 g (cutie cu 6 bucăți).

Sulfat de atropină — *fiole* a 1 ml soluție apoasă injectabilă conținînd atropină sulfat 1 mg (soluție 1‰) sau 0,25 mg (soluție 0,25‰) (cutie cu 10 bucăți).

Tarbedol — *granule instant* conținînd extract vegetal de *Herba Centauri, Radix Paraxaci, Flores Calendulae, Radix Synphiti, Flores Millefolii, Herba Cnici Benedicti, Herba Menthae, Fructus Carvi* (flacon cu 32 g).

STIMULANTE ALE MOTILITĂȚII GASTROINTESTINALE

Miostin — *comprimate* conținînd neostigmină bromură 15 mg (flacon cu 20 bucăți); *fiole* a 1 ml sau 5 ml soluție apoasă injectabilă conținînd neostigmină metilsulfat 0,5 mg/ml (cutie cu 10, respectiv 5 bucăți).

Vasoperif — *fiole* a 1 ml soluție apoasă injectabilă conținînd carbacol clorură 0,25 mg (cutie cu 5 bucăți).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BENNETT A. — Pharmacology of colonic muscle (în Symposium on colonic function), *Gut*, 1975, *16*, p. 307; BENNETT A., WHITNEY W. A. — Pharmacological study on the motility of human gastrointestinal tract, *Gut* 1976, *17*, 307; GALAMBOS J. T., HERSCH T., SCHONDER S., WENGER J. — Loperamide, *Gastroenterology*, 1976, *70*, p. 1 026; GHEORGHIESCU B., REBEDEA D. — Intestinul subțire — Fiziopatologie, clinică, tratament, Ed. medicală, București, 1975; HAAS W., RUEFF F. L. — Caerulein in the therapy of the post-operative atony and the paralityc ileus, *Therapiewoche*, 1978, *28*, p. 8 939; HOLTON P. (red) — Pharmacology of gastrointestinal motility and secretion, International encyclopedia of pharmacology and therapeutics, Pergamon Press, Oxford, 1973; JOHNSON L. R. — Gastrointestinal hormones and their functions, *Ann. Rev. Physiol.*, 1977, *39*, p. 135; MONTERO F., LOGANGA M., GARCIA A. — Usefulness of caerulein in the treatment of postoperative atonia, *J. Inter. Med. Res.*, 1980, *8*, 1, p. 98; PIETRUSKO R. G. — Diarrheea: treatment, *Am. J. Hosp. Pharmacy*, 1979, *36*, p. 757; STANCIU C., BENNETT J. R. — Metoclopramide in gastroesophageal reflux, *Gut*, 1973, 14, p. 275; STĂNESCU D., PERCEK A. — De l'utilité de l'epreuve pharmacologique au metoclopramide dans l'exploration radiologique de tract digestif, *J. Med. Chir. (Paris)* 141, p. 679; STERNON J., BARBIER P. — Le practicien devant le choix d'une antispasmodique en pathologie digestive, *Ars Med.*, 1977, *32*, 6, p. 569.

23. LAXATIVELE ŞI PURGATIVELE

Laxativele și purgativele sînt medicamente care *favorizează eliminarea scaunului*. Sub influența *laxativelor* scaunul eliminat este moale și format, sub influența *purgativelor* scaunele sînt multiple, de consistență lichidă sau semilichidă.

Laxativele și purgativele *grăbesc tranzitul intestinal* și/sau *măresc conținutul în apă* al materiilor fecale. Efectul se datorește:

— *stimulării directe a motilității intestinale;*
— *creșterii difuziunii și secreției active a apei și electroliților* în lumenul intestinal;
— *reținerii apei* în intestin prin *forțe hidrofile sau osmotice;*
— *înmuierii directe a scaunului.*

Pentru anumite molecule este posibilă și *intervenția unor hormoni ai tractului digestiv* — de exemplu colecistokinina.

Laxativele și purgativele au *indicații limitate*. Ele pot fi folosite în constipația funcțională, dar numai ca o suplimentare a recomandărilor igienodietetice (exerciții fizice, dietă bogată în lichide, fibre și alimente laxative), atunci cînd acestea singure nu sînt suficiente. Ele sînt uneori necesare, pentru a evita efortul de defecație, la bolnavii cu hernie, la cei cu boli cardiovasculare, în prezența hemoroizilor, fisurilor și altor afecțiuni anorectale. Golirea colonului sau a întregului intestin printr-un purgativ se recomandă înaintea unor intervenții chirurgicale la acest nivel, ca și pentru pregătirea examenului radiologic al tubului digestiv sau al altor organe abdominale și a examenelor proctologice. De asemenea, administrarea purgativelor poate fi utilă în unele intoxicații alimentare sau medicamentoase, ca și după unele antihelmintice (pentru a ușura eliminarea viermilor intestinali). Folosirea diferitelor tipuri de purgative se face diferențiat, pentru una sau alta din aceste indicații.

Purgativele sînt întrebuințate mult și abuziv în afara recomandărilor medicale, datorită opiniei greșite că scaunul zilnic este obligatoriu. Autoadministrarea repetată, fără discernămînt, poate accentua constipația, deoarece golirea colonului nu mai permite stimularea peristaltismului de către conținutul intestinal; aceasta favorizează, în continuare, abuzul de

purgative. Utilizarea îndelungată poate duce la pierderi de apă și electroliți, sau de vitamine și poate provoca fenomene de colită, uneori severă — „boala laxativelor". Purgativele sînt contraindicate la bolnavii cu apendicită și, în general, în prezența durerilor abdominale, deoarece pot provoca accidente grave (de exemplu ruperea apendicelui). Obstacolele la nivelul intestinului reprezintă o altă contraindicație importantă.

23.1. LAXATIVELE DE VOLUM

În această grupă sînt cuprinse *fibrele vegetale nedigerabile* și *coloizi hidrofili* cu structură polizaharidică, care cresc volumul conținutului colonului, stimulînd consecutiv peristaltismul. Înmuierea scaunului se produce după 1—3 zile de tratament.

Laxativele de volum sînt recomandate pentru combaterea constipației funcționale, fiind de ales la bolnavii cu anorexie și la cei la care obiceiurile sau restricțiile alimentare nu permit realizarea unui conținut intestinal care să susțină peristaltismul fiziologic.

Laxativele de volum sînt *lipsite de toxicitate* locală sau sistemică (nu se absorb). Dozele mari pot provoca flatulență. În prezența ulcerațiilor intestinale sau a unor obstacole organice se pot produce accidente obstructive. Ingestia de preparate uscate, fără apă, poate fi cauză de obstrucție esofagiană acută, mai ales cînd bolnavii prezintă tulburări de deglutiție.

O serie de alimente — pîinea integrală, mămăliga cu mălai necernut, tărîțele, legumele frunze, fructele (îndeosebi prunele, smochinele și curmalele) au efect laxativ de volum.

Metilceluloza și **carboximetilceluloza sodică** sînt polizaharide simple obținute prin semisinteză, similare fibrelor vegetale, care acționează ca laxative de volum. Se folosesc polimerii cu viscozitate medie sau mare. Doza recomandată este de 0,5—2 g de 2—3 ori/zi (împreună cu apă).

Agarul sau **geloza,** o polizaharidă obținută din diferite specii de Gelidium și alte alge marine, formează cu apa un mucilagiu care mărește conținutul intestinal. Se administrează în doză de 4—16 g/zi.

Semințele de Psyllium *(semen Psyllii)* și **semințele de in** *(semen Linii)* conțin polizaharide complexe, mucilaginoase, care se umflă cu apa. Există și preparate de mucilagii ca atare, obținute din aceste semințe.

23.2. PURGATIVELE SALINE (PURGATIVE OSMOTICE)

Diferite săruri, administrate oral, au efect purgativ sau laxativ, în funcție de doză. Ele se absorb în mică măsură, *reținînd apa în intestin prin osmoză.* Rezultă un conținut intestinal lichid, de volum crescut, ceea ce determină secundar creșterea peristaltismului. Dozele terapeutice mari provoacă evacuarea de scaune lichide la 1—3 ore de la administrare, iar dozele mici acționează laxativ după un interval ceva mai mare.

Purgativele saline sînt folosite atunci cînd este necesară *evacuarea rapidă a intestinului* — înaintea examenului radiologic sau înaintea

intervențiilor chirurgicale pe intestin, ca și în unele cazuri de intoxicații medicamentoase sau alimentare.

Eventualele reacții adverse sînt produse fie de *„acțiunea sare"*, fie de *cationii, absorbți* în oarecare măsură. Soluțiile foarte concentrate au *acțiune iritantă,* provocînd greață și vomă. De asemenea soluțiile concentrate provoacă deshidratare (atrag apa din organism în intestin), care poate deveni relevantă clinic cînd administrarea se face repetat. În cazul sulfatului de magneziu și a altor compuși care conțin *magneziu,* absorbția acestuia, deși limitată, poate determina fenomene de *intoxicație acută* cu deprimare centrală marcată, la bolnavii cu insuficiență renală și la copii mici. Aportul mare de sodiu prin sărurile de sodiu purgative poate fi dăunător la bolnavii cu insuficiență cardiacă. În cazul fosfaților au fost semnalate cazuri de hipocalcemie severă, însoțită de comă.

Sulfatul de magneziu, sau sarea amară, are proprietăți purgative, acționînd prin reținerea osmotică a apei în intestin și, probabil, prin stimularea secreției de colecistokinină (hormon duodenal care mărește motilitatea intestinală și crește secreția pancreatică și intestinală). Doza purgativă este de 10—15 g (80—120 mEq), iar cea laxativă de 5 g. Se administrează dizolvat, cu apă multă, pe nemîncate. Gustul amar neplăcut poate fi evitat în parte prin adăugarea de suc de lămîie. Este contraindicat la bolnavii cu insuficiență renală și trebuie evitat la copiii mici.

Hidroxidul de magneziu și oxidul de magneziu, în doză de 2—4 g, acționează ca purgative osmotice. Au de asemenea proprietăți antiacide gastrice — se asociază cu hidroxidul de aluminiu sau carbonatul de calciu, pentru a combate efectul constipant al acestora.

Citratul de magneziu, din compoziția limonadei Rogé, are avantajul de a nu fi neplăcut la gust, dar prețul este relativ mare.

Sulfatul de sodiu sau *sarea Glauber* se folosește ca purgativ în doză de 15 g (împreună cu multă apă). Are gustul neplăcut. Trebuie evitat la bolnavii cu insuficiență cardiacă.

Fosfatul de sodiu (fosfat disodic) se folosește ca purgativ în doză de 4—8 g.

Tartratul de sodiu și potasiu, sau *sarea Rochelle* este activ ca purgativ în doză de 10 g. Se amestecă înainte de administrare cu acid tartric și bicarbonat de sodiu, formînd un preparat efervescent — *pulberea Seidlitz* — cu gust acceptabil.

23.3. PURGATIVELE STIMULANTE ALE MOTILITĂȚII INTESTINALE (PURGATIVE IRITANTE)

Această grupă cuprinde medicamente variate, cu acțiune laxativă sau purgativă, care acționează la nivelul intestinului subțire sau gros — în primul caz efectul apare în 1—3 ore, în al doilea în 6—8 ore. Efectul purgativ se datorește acțiunii asupra mucoasei intestinale, de aceea sînt denumite și *purgative de contact. Mișcările propulsive* ale colonului sau intestinului subțire sînt *stimulate,* probabil ca urmare a *iritării mucoasei,* cu declanșarea de reflexe mediate de către plexul submucos sau mienteric. De asemenea se produce o *creștere a permeabilității mucoasei,*

care determină sporirea difuziunii apei și electroliților spre conținutul intestinal; este stimulată și secreția activă a apei și electroliților. Consecutiv absorbția netă este redusă și conținutul rămîne lichid. Este posibil ca la aceste acțiuni să contribuie eliberarea de prostaglandine și creșterea cantității de AMPc în mucoasa intestinală.

Purgativele iritante sînt utile, în primul rînd, în situațiile care necesită evacuarea rapidă a intestinului — prepararea pentru examenul radiologic, pentru endoscopie sau pentru intervenții chirurgicale. Folosirea în constipația funcțională trebuie evitată, cu excepția cazurilor refractare la măsurile igienodietetice și la purgativele de volum. Apendicita acută și orice situație care poate evolua spre abdomenul acut reprezintă contraindicații absolute.

Oleul de ricin se obține din semințele de *Ricinus comunis.* Dozele terapeutice provoacă în 1—6 ore eliminarea a 1—2 scaune semilichide, urmată de o perioadă de constipație. Efectul se datorește *acidului ricinoleic,* care se eliberează sub influența lipazei pancreatice și *acționează la nivelul intestinului subțire,* provocînd o stimulare intensă a peristaltismului.

Oleul de ricin se recomandă în doză de 15—30 ml la adulți, 5—15 ml la copiii peste 2 ani și 1—5 ml la copiii mai mici. Administrarea se face de preferință pe nemîncate. Gustul neplăcut poate fi mascat parțial prin adăugarea de lămîie sau prin folosirea de emulsii aromatizate; pentru copii există și capsule conținînd cantități relativ mici de oleu. Este indicat în cazurile în care este nevoie de o singură purgație.

Provoacă rareori colici intestinale. Poate declanșa travaliul cînd se administrează la femei cu sarcină în apropierea termenului.

Purgativele antrachinonice sînt reprezentate de o serie de produse vegetale, dintre care sînt oficinale în țara noastră: *frangula* (scoarța de *Rhamnus frangula* sau crușin), *rubarba* (rizomul de *Rheum* sau revent) și *aloes*-ul (sucul de *Aloe*). Alte preparate de acest fel sînt *senna* (frunzele de *Cassia acutifolia*) și *Cascara sagrada* (scoarța de *Rhamnus purshiana*). *Dantronul (danthron)* este un derivat antrachinonic de sinteză, aparținînd aceleeași clase.

Purgativele antrachinonice provoacă, după 6—8 ore de la administrarea orală, eliminarea a 1—2 scaune moi sau semilichide. Acțiunea se exercită *la nivelul colonului* și se datorește unor derivați antrachinonici (cum sînt *emodina* și *acidul crisofanic),* eliberați sub influența florei intestinale, din glicozidele precursoare, conținute în drogurile vegetale.

Sînt folosite pentru evacuarea rapidă a colonului și în cazuri selecționate de constipație funcțională, rebelă la alte tratamente. Se administrează oral, sub formă de extracte uscate sau extracte lichide. Există și preparate de glicozide antrachinonice purificate. Dantronul se administrează în doze de 75—150 mg.

Toate purgativele antrachinonice pot provoca *colici intestinale.* Purgația este urmată de 2—3 zile de constipație; efectul constipant este mai marcat pentru rubarba, care conține cantități relativ mari de tanin. În condițiile folosirii îndelungate se poate dezvolta *obișnuință,* chiar *dependență* față de aceste purgative. Folosirea prelungită prezintă riscul pierderii excesive de apă și electroliți, cu hipokaliemie, deficit de sodiu,

deshidratare. Uneori se produc *leziuni intestinale,* cu fenomene de colită, steatoree, pierdere de proteine, calciu și vitamine. Antrachinonele se elimină prin lapte în cantități mici, dar uneori suficiente pentru a provoca diaree la sugari.

Fenolftaleina *(phenolftalein, ciocolax)* și **bisacodilul** *(bisacodyl, dulcolax)* sînt compuși de sinteză *derivați de difenilmetan,* care se comportă

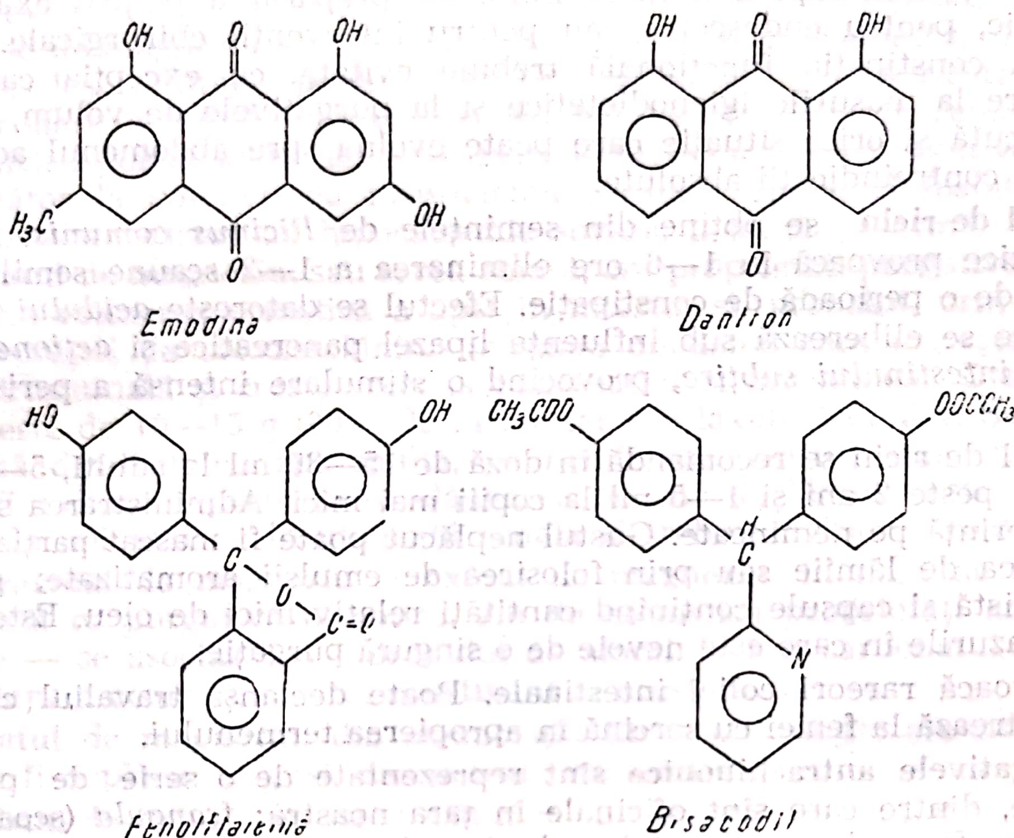


Fig. 77. — Structura chimică a unor purgative antrachinonice și derivate de difenilmetan.

ca *purgative iritante,* cu proprietăți asemănătoare antrachinonelor. Acționează *la nivelul colonului,* provocînd eliminarea de scaune moi, la 6—8 ore după administrarea unei doze terapeutice, pe cale orală.

Pentru fenolftaleină dozele recomandate sînt de 60—100 mg la adult și 15—30 mg la copii. Efectul este prelungit, probabil datorită intrării în ciclul enterohepatic a unei părți din medicament. Colorează urina și fecalele în roșu, dacă reacția acestora este alcalină. În afara efectelor nedorite obișnuite pentru purgativele iritante, produce uneori reacții alergice, mai ales *erupții cutanate* pigmentate, foarte rar sindrom Stevens-Johnson sau sindrom lupoid.

Bisacodilul se administrează oral, 10—15 mg la adult și 5—10 mg la copil. Poate fi introdus și în supozitoare rectale — purgația se produce în acest caz repede, după 20—60 minute; folosit pe această cale provoacă uneori iritație locală neplăcută.

Oxifenisatina *(oxyphenisatine, fenisan)* este alt derivat de difenilmetan cu proprietăți purgative. *Poate afecta ficatul* (au fost semnalate hepatite severe și ciroză (probabil de patogenie alergică).

23.4. LAXATIVELE PRIN ÎNMUIEREA SCAUNULUI

Aceste laxative, care ușurează progresia conținutului intestinal și înmoaie direct scaunul, sînt de ales la persoanele ce prezintă o eliminare dificilă a scaunului (bătrîni, bolnavi la pat), în afecțiunile anale acute (hemoroizi, fisuri) și în toate situațiile care impun evitarea efortului de defecare.

Sodiu dioctil sulfosuccinatul *(sodium dioctyl sulfosuccinate, docusate sodium)* are efect laxativ slab, provocînd înmuierea scaunelor după 1—3 zile de tratament. Acționează ca *agent tensioactiv* (este un surfactant anionic), ușurînd pătrunderea apei și grăsimilor în bolul fecal. Se administrează oral, 50—400 mg/zi (în doză unică sau fracționat), sau rectal, 100 mg.

Reacțiile adverse sînt rare — ocazional greață sau dureri abdominale. Sodiul dioctil sulfosuccinatul s-a dovedit hepatotoxic în anumite condiții experimentale, dar fenomene de această natură nu au fost semnalate clinic; asocierea cu medicamente potențial hepatotoxice trebuie evitată (mai ales că purgativul favorizează și absorbția intestinală a acestora).

Oleul de parafină este un amestec purificat de hidrocarburi alifatice, obținute din petrol. Administrat oral, provoacă înmuierea scaunului. Oleul este nedigerabil și rămîne în cea mai mare parte în intestin, pătrunzînd bolul fecal și ușurîndu-i progresiunea și eliminarea.

Doza uzuală este de 15—45 ml seara la culcare (cu suc de lămîie sau într-o formă aromatizată, mai plăcută). Poate fi introdus și în clisme a 200—300 ml, pentru ușurarea eliminării fecaloamelor.

Oleul de parafină, administrat ocazional, este în general bine suportat. Bolnavii se plîng uneori de senzație neplăcută și prurit anal, datorite eliminării ca atare a uleiului. Nu trebuie folosit timp îndelungat, deoarece *interferă absorbția unor factori alimentari esențiali* liposolubili, inclusiv a vitaminelor A, D și K — poate fi, de exemplu, cauză de carență vitaminică K, cu hipoprotrombinemie. Deși se absoarbe numai în mică măsură, se poate depune în ganglionii mezenterici și în sistemul reticuloendotelial (în ficat, în splină), unde provoacă reacții granulomatoase. La bătrînii și la bolnavii cu disfagie aspirația accidentală a uleiului poate fi cauză de pneumopatii grave.

CÎTEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

Ciocolax — *tablete* de ciocolată conținînd fenolftaleină 480 mg (plicuri cu o bucată).

Cortelax — *drajeuri* conținînd extract uscat de Frangula 150 mg, extract uscat de *Rheum* 150 mg, extract uscat de *Cichorium* 100 mg, extract uscat de *Liquiriția* 100 mg (plic cu 30 bucăți, flacon cu 20 bucăți).

Purgofen — *emulsie* conținînd fenolftaleină 1,3 g și ulei de parafină 20 g/100 ml (flacon cu 100 ml).

Sintolax — *drajeuri* conținînd sodiu dioctil sulfosuccinat 50 mg (cutie cu 20 bucăți); *sirop* conținînd sodiu dioctil sulfosuccinat 250 mg/100 g (flacon cu 100 ml).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BINDER H. J. — Pharmacology of laxatives, *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 1977, *17*, p. 355; COOKE W. T. — Laxative abuse, *Clin. Gastroenterol.*, 1977, *6*, p. 659; CUMMINGS J. H. — Laxative abuse, *Gut*, 1974, *15*, 758; FINGL E. — Laxatives and cathartics, în Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, ed. VII-a, p. 1 002—1 012, Ed. Macmillan, New York, 1980; FINGL E., FRESTON J. W. — Antidiarrhoeal agents and laxatives, changing concepts, *Clin. Gastroenterol.*, 1979, *8*, 161; NICOLAU A., CAZAN A. — Indicațiile laxativelor și limitele utilizării lor, *Rev. sanit. milit.*, 1972, 1, p. 75.

24. OCITOCICELE ŞI TOCOLITICELE

24.1. OCITOCICELE

Ocitocicele sînt medicamente care *stimulează musculatura netedă uterină*. Unele — oxitocina, prostaglandinele — *cresc predominant contracțiile fazice, ritmice* ale uterului, fiind utilizate pentru *inducerea și susținerea travaliului*. Altele — ergometrina și metilergometrina — *măresc predominant tonusul uterin,* fiind potrivite pentru *prevenirea sau oprirea metroragiilor* postpartum.

Acțiunea ocitocică se datorește stimulării unor receptori specifici, care determină excitarea celulelor musculare netede ale miometrului: *receptori pentru oxitocină, receptori prostaglandinici, receptori alfa-adrenergici* (în cazul ergometrinei). În general *uterul gravid este mai sensibil*, reactivitatea fiind maximă *în preajma nașterii*. Estrogenii favorizează răspunsul contractil al miometrului, iar progesteronul îl micșorează. Hormonii sexuali provoacă, probabil, o modificare a numărului și proporției receptorilor alfa-adrenergici (stimulatori) și beta-adrenergici (inhibitori) ai contracției uterine.

24.1.1. OCITOCICELE FOLOSITE PENTRU INDUCEREA ȘI SUSȚINEREA TRAVALIULUI

Oxitocina *(oxytocin, ocytocin)* este o peptidă neurohipofizară obținută actualmente prin sinteză — *oxitocină sintetică (oxytocin synthetic, oxitocină S, syntocinon)*. Fiziologic, oxitocina este un hormon probabil important pentru declanșarea travaliului; de asemenea intervine în reflexul de ejecție a laptelui.

Administrată ca medicament, în doze convenabile, *stimulează motilitatea fazică a uterului,* crescînd frecvența și forța contracțiilor ritmice. Sensibilitatea uterului este dependentă de prezența estrogenilor. În ultimele 9 săptămîni de sarcină reactivitatea miometrului crește progresiv,

paralel cu mărirea activității sale spontane. Injectarea de oxitocină unei gravide la termen declanșează contracții ritmice de tip fiziologic, cu forță de golire intermitentă. Presiunea tinde să șteargă și să dilate cervixul, ușurînd expulzia copilului; relaxarea dintre contracții favorizează scurgerea sîngelui venos matern, permițînd o bună circulație placentară. Efectul ocitocic apare imediat după injectarea intravenoasă și la 2—3 minute după injectarea intramusculară; durata sa este scurtă.

Oxitocina acționează asupra unor receptori specifici de pe membrana celulelor musculaturii netede uterine, provocînd excitarea acestora. Este posibil ca la acțiune să participe prostaglandinele, eliberate sub influența hormonului.

Oxitocina contractă formațiile musculare care înconjură ramificațiile alveolare ale glandei mamare, favorizînd ejecția laptelui și ușurînd suptul.

Se absoarbe repede și complet de la locul injecției intramusculare. Se absoarbe și prin mucoasa orală sau nazală, dar concentrațiile sanguine realizate sînt relativ mici. Este repede epurată, timpul de înjumătățire fiind de cîteva minute (în cazul injectării intravenoase).

Oxitocina se folosește pentru *susținerea contracțiilor uterine,* cînd acestea sînt insuficiente *la începutul și în timpul nașterii.* Indicarea pentru *inducerea travaliului* este oportună atunci cînd sarcina implică riscuri majore pentru mamă și făt (hipertensiune arterială, diabet, anemie, izoimunizare, sarcină prelungită cu insuficiența placentară). Trebuie avut în vedere că însăși ocitocicul poate determina fenomene nedorite uneori severe (hipoxie fetală, rupturi uterine, nașterea unui copil imatur).

Administrarea se face în perfuzie intravenoasă lentă, folosind dispozitive care să permită controlul strict al dozării (de preferință o pompă cu debit reglabil). Se utilizează o soluție conținînd 5 u.i. oxitocină la 500 ml soluție glucozată izotonă (o unitate corespunde la 0,5 mg preparat standard de retrohipofiză și la 2 mcg hormon pur). Se începe cu 4—6 picături/minut (0,2—0,3 ml, conținînd 2—3 miliunități); după 15—20 minute, dacă răspunsul uterin este insuficient, se crește progresiv doza cu cîte 2—4 picături la fiecare minut, fără a depăși 40 picături sau 20 miliunități/minut. Trebuie folosită doza minimă eficace. Pe măsura progresiunii travaliului viteza de perfuzie se încetinește, sau perfuzia se oprește, după caz. Contracțiile uterine excesive (ca forță și frecvență) și modificările ritmului cardiac fetal impun oprirea imediată a perfuziei. Există și preparate pentru uz oral folosite pentru inducția travaliului — se recomandă cîte 100—200 unități la fiecare 1/2 oră, pînă la cel mult 3 000—4 400 unități. Acest mod de administrare nu este avantajos, rezultatele fiind imprevizibile.

Hormonul este utilizat limitat pentru *controlul metroragiei postpartum* și a hipotoniei uterine în stadiul al III-lea al travaliului. Este avantajos în cazurile care nu răspund la ergometrină sau la parturientele hipertensive. Se injectează 2—5 unități subcutanat, intramuscular sau intravenos lent. Se poate asocia cu ergometrina (0,5 mg).

Testul de provocare prin oxitocină (oxytocin-challenge test) urmărește evaluarea rezervei respiratorii a unității feto-placentare în sarcina cu risc mare — gravide cu diabet, hipertensiune arterială cronică, preeclampsie, creștere intrauterină întîrziată. Hormonul se introduce în

perfuzie intravenoasă, la început cîte 0,5 miliunități/minut, apoi crescînd treptat la fiecare 10—15 minute, pînă se obțin contracții la intervale de 3—4 minute. Monitorizarea activității inimii fătului permite evidențierea unei eventuale suferințe fetale, provocată de contracțiile uterine.

Oxitocina, sub formă de spray sau soluție pentru nas, este întrebuințată limitat pentru ușurarea lactației. Doza uzuală este de 4 unități, cîteva minute înaintea suptului.

Folosirea oxitocinei, îndeosebi pe cale intravenoasă, pentru inducerea travaliului, impune multă prudență, medicamentul fiind *greu de mînuit*. Tratamentul trebuie aplicat numai în unități specializate, de către personal calificat. Dozarea trebuie făcută riguros, monitorizînd activitatea uterului și frecvența inimii fătului. Perfuzia prea rapidă poate fi cauză de cefalee și vertij. Supradozarea provoacă *contracția tetanică a miometrului*, care poate micșora în mod periculos circulația placentară sau poate duce la ruptură uterină. Distociile, fragilitatea sau distensia excesivă a uterului, hipertonia uterină reprezintă contraindicații.

Prostaglandinele (PG) sînt substanțe tisulare active, rezultate prin ciclizarea unor acizi grași nesaturați. După felul inelului pentaatomic din constituția lor se clasifică în tipurile F, E, A și B, iar după numărul dublelor legături, în 1, 2 și 3. Au efecte biologice multiple, acționînd la nivel celular asupra sistemului nucleotizilor ciclici (AMPc și GMPc).

Prostaglandina E_2 *(dinoproston, miniprostin E_2)* și **prostaglandina $F_{2\alpha}$** *(dinoprost, enzaprost F, minoprostin $F_{2\alpha}$)* sînt folosite terapeutic pentru efectul ocitocic. De asemenea sînt în curs de evaluare o serie de derivați sintetici metilați, apreciați ca mai activi și mai bine suportați.

Prostaglandinele *stimulează contracțiile ritmice ale uterului*. PGE_2 stimulează numai uterul gravid, iar $PGF_{2\alpha}$ atît uterul gravid cît și pe cel negravid. Deși sensibilitatea este mai mare către sfîrșitul sarcinii, prostaglandinele sînt *eficace pe tot parcursul sarcinii*. Ele sînt mai active decît oxitocina în primele 2 trimestre și la fel de active în ultimul tri-

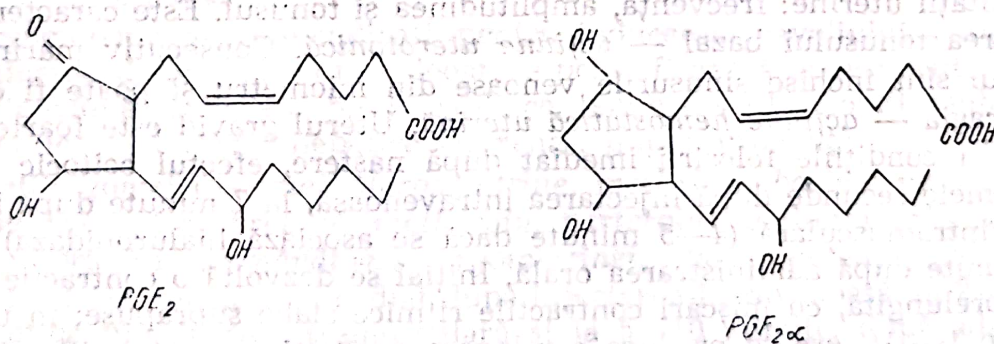


Fig. 78. — **Structura chimică a prostaglandinelor folosite ca ocitocice.**

mestru. Simultan cu creșterea contractilității se produce o *dilatare a colului uterin* de bună calitate. Potența PGE_2 este mai mare decît cea a $PGF_{2\alpha}$.

Valoarea prostaglandinelor ca agenți de inducere a travaliului este asemănătoare celei a oxitocinei, iar precauțiile trebuie să fie aceleași.

PGE_2, în perfuzie intravenoasă, 2—5 mcg/minut, provoacă nașterea în decurs de cîteva ore; dozele mai mari pot fi cauză de hipertonie uterină periculoasă. În cazul $PGF_{2\alpha}$ dozele utile sînt de circa 5 ori mai mari. Pentru PGE_2 există și preparate administrabile oral (comprimate a 0,5 mg); dozele necesare, relativ mari — 5 mg sau mai mult, provoacă frecvent reacții adverse.

Prostaglandinele sînt superioare exitocinei pentru provocarea avortului terapeutic. Ele declanșează contracții și dilată colul încă de la începutul sarcinii. Se pot introduce în perfuzie intravenoasă sau pe cale intrauterină (extraamniotic sau intraamniotic). Această indicație trebuie să aibă o justificare medicală riguroasă și să țină seama de prevederile legale.

Prostaglandinele, îndeosebi E_2, pot fi cauză de *suferință fetală și spasme uterine*, dacă doza administrată pentru inducerea travaliului este prea mare. Alte reacții adverse, relativ frecvente, sînt: greață, vomă, diaree, creșterea temperaturii cu bufeuri de căldură și frisoane, cefalee, amețeli; uneori se produce leucocitoză. Distociile, intervenția cezariană în antecedente, suferința fetală, reprezintă contraindicații. De asemenea, prostaglandinele nu trebuie utilizate la astmatici și la bolnavii cu glaucom.

24.1.2. OCITOCICELE FOLOSITE PENTRU PREVENIREA SAU OPRIREA METRORAGIILOR

Ergometrina *(ergometrine, ergobasine, ergobrevine, ergonovine, ergotrate)* este un alcaloid produs de *secara cornută (Claviceps)*. Structural este o amidă a acidului lisergic. Are acțiuni farmacologice multiple, dar singura relevantă clinic este acțiunea stimulantă a miometrului.

Dozele terapeutice influențează pozitiv toți cei 3 parametrii ai contractilității uterine: frecvența, amplitudinea și tonusul. Este caracteristică creșterea tonusului bazal — *acțiune uterotonică*. Consecutiv măririi tonusului sînt închise sinusurile venoase din miometru și poate fi oprită hemoragia — *acțiune hemostatică uterină*. Uterul gravid este foarte sensibil. În condițiile folosirii imediat după naștere, efectul ocitocic apare în primele secunde după injectarea intravenoasă, la 7 minute după injectarea intramusculară (4—5 minute dacă se asociază hialuronidaza) și la 10 minute după administrarea orală. Inițial se dezvoltă o contracție tetanică prelungită, cu mișcări contractile ritmice slabe suprapuse; în următoarele 1—1½ ore se produce o relaxare progresivă, contracțiile ritmice devenind mai intense și continuînd 3 ore sau mai mult. La unele paciente cu deficit de calciu uterul poate să nu răspundă la acțiunea medicamentului; injectarea intravenoasă prudentă de gluconat de calciu reface imediat reactivitatea. Stimularea motilității uterine prin ergometrină se datorește, probabil, acționării receptorilor alfa-adrenergici.

Alcaloidul este indicat pentru *profilaxia și tratamentul hemoragiilor post-partum și post-abortum*. De asemenea poate fi util în caz de invo-

luție uterină imperfectă și retenție de lohii. Se folosește sub formă de maleat, în injecții intramusculare, sau, în urgențe, injectat intravenos. Doza uzuală este de 0,2 mg.

Ergometrina, mai mult decît oxitocina sau prostaglandinele, poate provoca *tetanie uterină*, cu diminuarea marcată a circulației utero-pla-

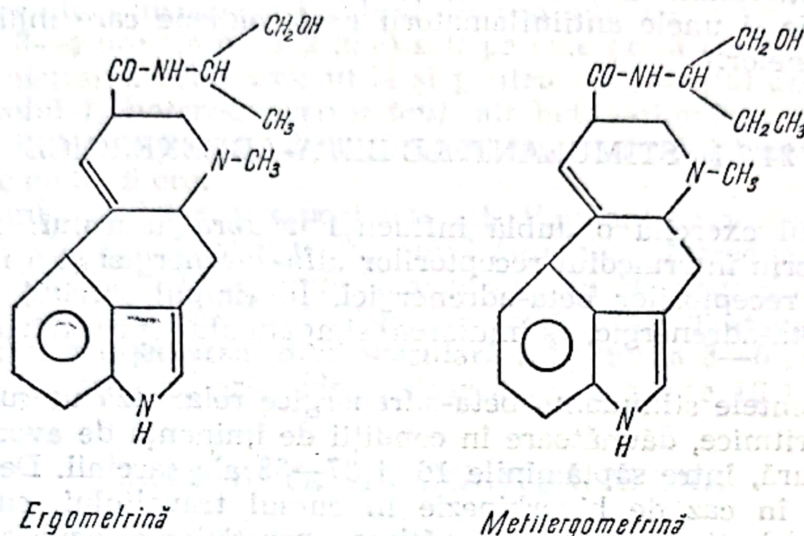


Fig. 79. — Structura chimică a ergometrinei și metilergometrinei.

centare, ruptură uterină, embolie de lichid amniotic, traumatizarea fătului (hipoxie, hemoragie intracraniană). Ea *nu trebuie injectată înaintea eliberării umărului anterior al copilului.* Este necesară urmărirea presiunii arteriale, a pulsului și a răspunsului uterin. Alte reacții adverse, rare sînt: greață și vomă, creșterea presiunii arteriale (favorizată de anestezia regională, vasoconstrictoare sau asocierea altor ocitocice), fenomene alergice (chiar șoc).

Ergometrina nu este indicată pentru inducerea travaliului sau în caz de iminență de avort spontan, deoarece poate fi cauză de accidente grave. Hipertensiunea arterială, bolile cardiace, bolile vasculare obliterante, stările septice, tulburările hepatice sau renale impun prudență.

Metilergometrina *(methylergometrine, methylergobasine, methylergonovine, methylergobrevine, methergin, partergin)*, obținută prin sinteză, are *proprietăți asemănătoare ergometrinei,* dar o potență mai mare. Efectul uterotonic apare imediat după injectarea intravenoasă, la 2—5 minute după injectarea intramusculară și la 5—10 minute, după administrarea orală. Se folosește sub formă de maleat sau tartrat. Obișnuit se injectează intramuscular 0,2 mg după eliberarea umărului anterior; se poate repeta după 2—4 ore. Introducerea intravenoasă (în aceeași doză) se recomandă numai în situații de mare gravitate; injectarea se face lent (în cel puțin 1 minut), sub controlul presiunii arteriale, deoarece sînt posibile creșteri bruște ale presiunii, chiar accidente cerebrovasculare. În perioada postnatală se pot administra oral cîte 0,2 mg de 3—4 ori/zi, cel mult o săptămînă.

24.2. TOCOLITICELE

Tocoliticele sînt medicamente care *provoacă relaxare uterină* și *împiedică contracțiile miometrului,* fiind utile *pentru profilaxia și tratamentul iminenței de avort și a nașterii premature.* Din această grupă fac parte: stimulantele beta-adrenergice, îndeosebi cele $beta_2$-selective, alcoolul etilic și unele antiinflamatorii nesteroidiene care inhibă sinteza prostaglandinelor.

24.2.1. STIMULANTELE BETA-ADRENERGICE

Simpaticul exercită o dublă influență asupra uterului: stimulează motilitatea prin intermediul receptorilor alfa-adrenergici și o inhibă prin intermediul receptorilor beta-adrenergici. În timpul sarcinii predomină controlul beta-adrenergic, stimularea simpaticului provocînd inhibare uterină.

Medicamentele stimulante beta-adrenergice relaxează uterul și inhibă contracțiile ritmice, dăunătoare în condiții de iminență de avort sau naștere prematură, între săptămînile 16 și 37—38 ale sarcinii. De asemenea pot fi utile în caz de hiperkinezie în cursul travaliului, cu suferință fetală. Sînt folosite și pentru pregătirea operației cezariene sau a altor intervenții chirurgicale pe uterul gravid — de exemplu cerclajul colului. În urgențe se introduc în perfuzie intravenoasă, iar pentru întreținerea efectului, în injecții intramusculare, subcutanate, în administrare orală sau rectală.

Reacțiile adverse sînt cele obișnuite stimulării beta-adrenergice: tahicardie, palpitații, tremor, anxietate, mai rar roșirea feței, sudorație, greață și vomă.

Stimulantele adrenergice, indicate ca tocolitice, au *predominant acțiuni $beta_2$-adrenergice* (relaxare uterină, bronhodilatație, vasodilatație), riscul reacțiilor adverse cardiace, de tip $beta_1$, fiind relativ mic. Totuși, aceste substanțe sînt greu de mînuit terapeutic, mai ales cînd se introduc intravenos. Ele trebuie folosite în spital sau, în orice caz, sub supraveghere medicală. Este necesar ca starea hemodinamică a gravidei să fie satisfăcătoare. Trebuie urmărite frecvența cardiacă (nu este recomandabilă o frecvență mai mare de 130—140/minut, în condițiile inimii normale), presiunea arterială și activitatea uterului. În timpul introducerii intravenoase se recomandă ca gravida să stea în decubit lateral stîng pentru a asigura o întoarcere venoasă satisfăcătoare. Infarctul acut de miocard, angina pectorală instabilă, dispneea cardiacă, aritmiile și în general bolile cardiace dobîndite sau congenitale, tireotoxicoza, hemoragiile sau riscul de hemoragie constituie contraindicații. Utilizarea la bolnavele cu insuficiență coronariană stabilă impune prudență. Nu se asociază cu vasodilatatoare. Administrarea la diabetice se face sub controlul glicemiei, reajustînd, după caz, doza de insulină sau de antidiabetice orale.

Salbutamolul *(salbutamol, ventolin)* este un stimulent adrenergic $beta_2$-selectiv. În situații de urgență se introduce, în perfuzie intravenoasă, soluția conținînd 2,5 mg în 250 ml soluție glucozată, cîte 15—

20 mcg, respectiv 30—40 picături/minut — tocoliza se realizează după circa 15 minute. Perfuzia se continuă 2 ore, apoi se trece la injectarea intramusculară (0,5 mg la fiecare 6 ore), administrare orală (2 mg la 8 ore) sau în supozitoare rectale (1 mg la 4—6 ore). Calea orală este avantajoasă pentru tratamentul de durată.

Terbutalina *(terbutaline, bricanyl)*, stimulant adrenergic beta$_2$-selectiv, se introduce în perfuzie intravenoasă, 15—20 mcg/minut, pînă la 1—1 1/2 ore după instalarea tocolizei. Se continuă cu injecții subcutanate (0,5 mg la 3—4 ore timp de 2 zile) sau pe cale orală (2,5—5 mg la 3—4 ore). Administrarea orală este utilă și pentru tratamentul de durată.

Fenoterolul *(fenoterol, partusisten)*, alt beta$_2$-stimulant, se introduce în perfuzie intravenoasă, 1—3 mcg/minut, sau se administrează oral, 5 mg la intervale de 3—6 ore.

Ritodrinul *(ritodrine, pre-par)* este alt stimulant beta-adrenergic folosit ca uterorelaxant. Pentru tratamentul de atac se introduce în perfuzie intravenoasă 150—300 mcg/minut (se începe cu 50 mcg/minut), continuînd eventual 24—48 ore după dispariția contracției. Tratamentul de releu se face prin injectarea intramusculară a 10 mg la 3—6 ore, iar tratamentul de întreținere, prin administrarea orală a cîte 10 mg la fiecare 4—6 ore.

24.2.2. ALTE RELAXANTE UTERINE

Alcoolul etilic, în doze relativ mari, are proprietăți tocolitice evidente. Concentrația sanguină de 100 mg/100 ml inhibă complet contracțiile uterine. Este indicat pentru prevenirea nașterii premature. Se introduce în perfuzie intravenoasă, 1,25 g/kg, sub formă de soluție 10% în glucoză izotonă. Dozele mai mici pot fi utile pentru tratamentul spasmelor uterine ale dismenoreei. Reacțiile adverse sînt cele cunoscute pentru băuturile alcoolice.

Antiinflamatoarele nesteroidiene inhibă motilitatea uterină, probabil ca urmare a *micșorării sintezei prostaglandinelor uterostimulante* (scad activitatea ciclooxigenazei, enzimă indispensabilă pentru formarea acestora). **Indometacina,** administrată timp de 2 zile, cîte 25 mg de 4 ori/zi, oral sau în supozitoare, poate fi utilă pentru prevenirea nașterii premature. **Ibuprofenul** 400 mg de 4 ori/zi, **acidul mefenamic** 250 mg de 4 ori/zi și **naproxenul** 250 mg de 4 ori/zi, oral, sînt deseori eficace pentru ușurarea simptomelor dismenoreei. Beneficiul terapeutic poate fi observat la 2—3 ore după începerea tratamentului, a cărui durată este de 2—4 zile.

CÎTEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

OCITOCICE

Ergomet — *fiole* a 1 ml soluție apoasă injectabilă, conținînd ergometrină maleat 0,2 mg (cutie cu 10 bucăți).

Metilergometrină maleat — *fiole* a 1 ml soluție injectabilă conținînd ergometrină maleat 0,2 mg (cutie cu 10 bucăți).

Oxitocină S — *fiole* a 2 ml soluție apoasă injectabilă conținînd oxitocină sintetică 2 u.i. (cutie cu 5 bucăți); *fiole* a 1 ml soluție apoasă injectabilă conținînd oxitocină sintetică 5 u.i. (cutie cu 5 bucăți).

Indometacin — capsule conţinînd indometacină 25 mg (flacon cu 30 şi 100 bucăţi); *supozitoare* conţinînd indometacină 50 mg (cutie cu 6 bucăţi).

Paduden — *drajeuri* conţinînd ibuprofen 200 mg (flacon cu 20 bucăţi).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

BERDE B., SCHILD H. O. (red.) — Ergot alcaloids and related compounds, Handbuch der experimentellen Pharmakologie, vol. 49, Ed. Springer, 1978; Drugs in treatment pretern labor (editorial), *Brit. Med. J.*, 1979, *1*, p. 71; FRIEDMAN E. A. — Labor: clinical evaluation and management, ed. a II-a, Appleton-Century-Crofts, New York, 1978; HEMMINKY E., STARGIELD B. — Prevention and treatment of premature labor by drugs, *Brit. J. Obst. Gynecol.*, 1978, *85*, p. 411; LIGGINS G. C. — Prostaglandins, current therapeutic status in obstetrics, *Drugs*, 1974, *8*, p. 161; LIGGINS G. C., VAUGHAN J. — Intravenous infusion of salbutamol in the management of premature labor, *J. Obst. Gynecol. Brit. Commonw.*, 1973, *80*, p. 29; MANOLESCU A., ACHIM V. — Medicaţia dinamicii uterine, Ed. medicală, Bucureşti, 1973; McLENNON A. H. şi colab. — Cervical repening and induction of labor with intravaginal prostaglandin $F_{2}\alpha$, *Lancet*, 1979, *1*, p. 585; NECHIFOR H., MUNGIU C. O. — Unele implicaţii terapeutice actuale şi de perspectivă ale prostaglandinelor, *Viaţa med.*, 1977, *24*, 11, p. 507; O'DRISCOLL K., STRONGE J. M., MINOGUE M. — Active management of labor, *Brit. Med. J.*, 1973, *3*, p. 135; PĂUŞESCU E., CHIRVASIE R., NECHIFOR M. — Prostaglandinele în patologie şi terapeutică, Ed. medicală, Bucureşti, 1982; POPESCU C., URSEANU I. — Prostaglandinele în actualitatea fiziologică şi terapeutică, *Rev. sanit. milit.*, 1976, 4, p. 421; RALL Th. W., SCHLEIFER L. S. — Oxitocin, prostaglandins, ergot alcaloids and other agents, în Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, ed. VI-a, p. 935—950, Ed. Macmillan, New York, 1980; SÎRBU P. — Chirurgia funcţională a uterului, Ed. medicală, Bucureşti, 1971; THIERY M., AMY J. — Spontaneus and induced labor: two roles of prostaglandins, *Obstet. Gynecol. Ann.*, 1977, *6*, p. 127; ZLATNICK F. J., FUCHS F. — A controled study of ethanol in threatened premature labor, *Amer. J. Obst. Gynec.*, 1972, 112, p. 610.

25. CURARIZANTELE ŞI ALTE DEPRIMANTE PERIFERICE ALE FUNCŢIEI MUSCULATURII STRIATE, ANTICOLINESTERAZICELE UTILIZATE CA STIMULANTE ALE MUSCULATURII STRIATE

25.1. CURARIZANTELE

Curarizantele sau *blocantele neuromusculare* relaxează și *paralizează musculatura striată,* blocînd placa terminală. Consecutiv stimulii nervoși nu mai sînt capabili să provoace contracția fibrelor musculare. Curarizantele *interferă cu funcția de mediator chimic a acetilcolinei* prin 2 mecanisme: blocarea competitivă a receptorilor colinergici sau acționarea acestora cu depolarizarea prelungită.

Curarizantele antidepolarizante, competitive, antagoniste ale acetilcolinei sau *stabilizante,* se fixează pe receptorii colinergici nicotinici și îi blochează în competiție cu acetilcolina. Consecutiv mediatorul chimic, eliberat din terminația nervului motor, nu poate acționa receptorii specifici, respectiv nu poate provoca depolarizarea membranei postsinaptice, generatoare de excitație. Acetilcolina, aplicată direct pe placa terminală motorie tratată în prealabil cu un curarizant antidepolarizant (de exemplu tubocurarina), determină potențiale postsinaptice excitatorii de amplitudine mică, incapabile să declanșeze potențialul de acțiune propagat. Se produce o micșorare a frecvenței deschiderii canalelor pentru sodiu de către acetilcolină, fără a fi influențată conductanța ionică și durata deschiderii fiecărui canal în parte. Aceasta dovedește competiția dintre curarizant și acetilcolină pentru receptorii colinergici, a căror modificare conformațională, ca urmare a cuplării cu acetilcolina, reprezintă evenimentul fiziologic responsabil de deschiderea canalelor de sodiu, cu efluxul acestor ioni, depolarizare și excitație. Blocul antidepolarizant poate fi *antagonizat prin neostigmină* și alte anticolinesterazice. Datorită blocării colinesterazei, acetilcolina, protejată de inactivare, se acumulează în fanta sinaptică în cantități care permit victoria în competiția cu moleculele de curarizant. Clorura de potasiu este capabilă să contracte mușchiul curarizat, provocînd depolarizare prin scăderea gradientului concentrației ionilor de potasiu, deci prin alt mecanism decît cel colinergic. Hipotermia micșorează intensitatea blocului, probabil datorită reducerii vitezei de repolarizare a plăcii terminale, cu favorizarea consecutivă a acțiunii depolarizante a acetilcolinei.

Curarizantele depolarizante sau *acetilcolinomimetice* se fixează de receptorii colinergici de pe placa terminală și îi acționează, provocînd depolarizare, care poate fi cauză de *fasciculații musculare*.

Menținerea stării de depolarizare generează un fenomen de adaptare a membranei care înconjură placa terminală — aceasta devine o zonă

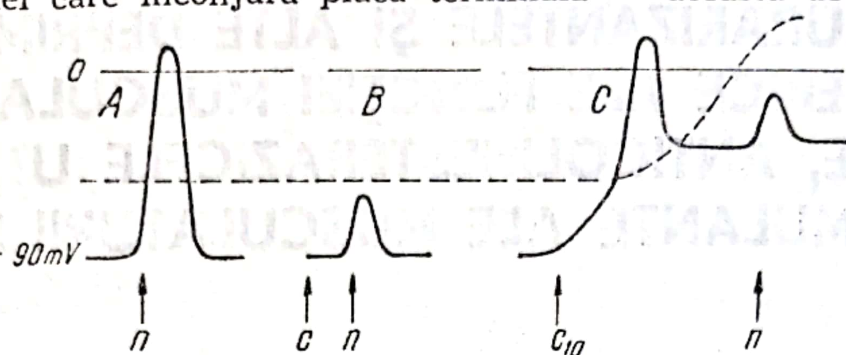


Fig. 80. — Efectele stimulării nervului motor (n) asupra potențialului electric a plăcii terminale motorii și influențarea sa prin curarizantele antidepolarizante (c = tubocurarină) și depolarizante (c_{10}=decametoniu) (schematic); linia punctată marchează pragul de declanșare a potențialului de acțiune propagat.

inexcitabilă, prin care nu se poate propaga potențialul de acțiune. Potențialele postsinaptice excitatorii, generate de mediatorul chimic, suprapuse depolarizării de fond, nu sînt capabile să genereze potențialul de acțiune propagat. Blocul prin depolarizare prelungită este potențat de neostigmină, care adaugă un plus de depolarizare prin acetilcolina acumulată. De asemenea este crescut prin hipotermie, care întîrzie procesul de repolarizare.

Administrarea prelungită a curarizantelor depolarizante poate determina modificarea caracterului blocului neuromuscular, care se transformă în bloc antidepolarizant. Fenomenul, inconstant la om, este favorizat de administrarea concomitentă a anestezicelor generale din grupa hidrocarburilor fluorate (halotan, metoxifluran).

În afara plăcii terminale motorii, curarizantele blochează joncțiunea între fibrele gama-motorii colinergice și fibrele fusului muscular, diminuînd sau suprimînd creșterea reflexă a tonușului musculaturii striate.

Curarizantele sînt, în majoritate, *compuși biscuaternari de amoniu*, dar unele au structură monocuaternară și altele sînt amine. Moleculele biscuaternare cele mai active prezintă o distanță interonium optimală, de 1 nm. Este probabil că se formează legături electrostatice între cele 2 grupări cationice și grupări anionice complementare la suprafața receptorului colinergic nicotinic al plăcii terminale. În general curarizantele antidepolarizante au moleculă voluminoasă — au fost denumite *pahicurare*. Radicalii substituenți, cu suprafață mare, împiedică fixarea eficace a grupărilor onium de receptori și consolidează complexul medicament-receptor prin forțe van der Waals, conferind caracterul blocant, antagonist. Curarizantele depolarizante au molecula subțire, flexibilă — au fost denumite *leptocurare* — care permite fixarea eficace, conferind proprietăți agoniste.

Musculatura striată este paralizată de către curarizante într-o anumită ordine, importantă din punct de vedere al folosirii clinice a acestor

CÎTEVA CARACTERISTICI CARE DIFERENȚIAZĂ BLOCUL ANTIDEPOLARIZANT DE CEL DEPOLARIZANT

Bloc antidepolarizant	Bloc depolarizant
Paralizie fără excitație musculară prealabilă.	Paralizie precedată de fasciculații musculare.
Micșorează tetanosul muscular provocat prin stimularea cu frecvență înaltă a nervului motor	Susține tetanosul muscular, provocat prin stimularea electrică cu frecvență înaltă a nervului motor.
Anticolinesterazicele au acțiune antagonistă.	Anticolinesterazicele nu au acțiune antagonistă.
Curarizantele antidepolarizante au acțiune aditivă.	Curarizantele antidepolarizante au acțiune antagonistă.
Curarizantele depolarizante nu modifică blocul sau îl antagonizează.	Curarizantele depolarizante au acțiune aditivă.
Clorura de potasiu are acțiune antagonistă.	Clorura de potasiu nu are acțiune antagonistă.
Hipotermia antagonizează sau scurtează blocul neuromuscular.	Hipotermia crește și prelungește blocul neuromuscular.

medicamente. Cei mai sensibili la acțiunea curarizantelor antidepolarizante sînt mușchii de dimensiuni mici cu mișcări rapide: mușchii oculari, cei ai mandibulei și ai degetelor; urmează mușchii gîtului, membrelor și trunchiului, mușchii intercostali și, ultimul, diafragmul. La om, injectarea intravenoasă a unui curarizant antidepolarizant provoacă inițial dificultate de fixare a privirii și slăbiciunea mușchilor maxilari, curînd urmează, în ordine, dizartrie, ptoză palpebrală, strabism și diplopie, senzație de greutate în membre, dificultate în respirație, acumulare de secreții în fundul gîtului; membrele și trunchiul sînt mișcate cu dificultate, apoi paralizează, în cele din urmă se oprește respirația.

În cazul curarizantelor depolarizante se pot produce inițial fasciculații musculare trecătoare, iar mușchii oculari (cu fibre multiplu inervate) prezintă o stare de contractură. Urmează paralizia mușchilor gîtului și membrelor, însoțită de slăbiciune la nivelul mușchilor mici ai capului, mușchilor faringieni, laringieni și mușchilor respiratori (cu reducerea capacității vitale). În cele din urmă paralizia se generalizează și respirația se oprește.

În afara blocadei neuromusculare, curarizantele pot avea, în măsură diferită, *acțiune histaminoeliberatoare* și *acțiune ganglioplegică*, cu *consecințe hipotensive*. Unele pot provoca tahicardie, prin acțiune parasimpa-

ticolitică la nivelul inimii. Aceste acțiuni sînt uneori cauză de efecte nedorite.

Curarizantele se administrează, de regulă, *pe cale intravenoasă*. Ele se folosesc, în principal, ca *medicație adjuvantă a anesteziei generale*, relaxînd musculatura, ușurînd intervențiile pe abdomen și permițînd utilizarea de doze mici, nepericuloase, de anestezice. Pot fi utile pentru ușurarea manevrelor de endoscopie (intubația traheei, laringoscopie, bronhoscopie, esofagoscopie) și a unor intervenții ortopedice (reduceri de fracturi și luxații). De asemenea sînt indicate (limitat) pentru combaterea unor stări spastice sau convulsive — de exemplu în tetanos sau în timpul electroșocului.

Folosirea clinică a curarizantelor implică *riscuri importante*. Ele trebuie administrate de specialiști cu experiență, avînd la îndemînă mijloace tehnice de *protezare respiratorie*. Principalul accident este *apneea prin supradozare*, care se poate prelungi mai multe ore după intervenția chirurgicală. Deshidratarea, starea clinică critică, temperatura crescută (pentru antidepolarizante) sau cea scăzută (pentru depolarizante), dezechilibrele electrolitice privind mai ales potasiul, miastenia gravă, insuficiența renală sau insuficiența hepatică (pentru substanțele care se elimină renal, respectiv pentru cele care sînt epurate prin metabolizare), cresc riscul apneei toxice. Eterul etilic și, în măsură mai mică, halotanul, metoxifluranul și ciclopropanul, favorizează acțiunea curarizantelor antidepolarizante, crescîndu-le toxicitatea (se reduce doza). Streptomicina, tetraciclinele, polimixinele, lincomicina și clindamicina măresc riscul accidentelor toxice pentru ambele categorii de curarizante. Bolnavul apneic trebuie menținut sub respirație artificială (cu oxigen în presiune intermitent pozitivă). În cazul curarizantelor antidepolarizante se folosește ca antidot specific neostigmina.

25.1.1. CURARIZANTELE ANTIDEPOLARIZANTE

Tubocurarina *(tubocurarine chloride)* este un alcaloid conținut în *curara*, extractul brut de *Chondodendron tomentosum*. Molecula, voluminoasă, cuprinde un azot cuaternar și unul terțiar, separate printr-o distanță de 1,03 nm. Azotul terțiar este protonat la pH-ul fiziologic, astfel încît în organism alcaloidul poartă 2 sarcini pozitive.

Efectul curarizant se instalează obișnuit în mai puțin de 2 minute după injectarea intravenoasă, este maxim după 5 minute și începe să diminueze după 20 minute; paralizia durează circa 30 minute, dar un efect rezidual poate fi decelat încă 2—4 ore.

În afara curarizării, dozele mari pot fi cauză de *hipotensiune* marcată, datorită paraliziei ganglionilor simpatici și eliberării de histamină. Acțiunea histaminoeliberatoare este responsabilă și de *bronhospasmul*, care apare îndeosebi la bolnavii astmatici sau la cei cu teren alergic.

Tubocurarina nu se absoarbe practic din intestin, fiind inactivă pe cale orală. Concentrația eficace în sînge este de 0,4—0,8 mcg/ml. Se distribuie în lichidul extracelular, cu un volum de 0,30 l/kg. Instalarea rapidă a efectului corespunde primului pasaj prin mușchi, unde se leagă de plăcile terminale motorii. Terminarea efectului se datorește, în mare parte,

redistribuirii și legării tisulare nespecifice. Repetarea dozei la un interval de cîteva ore provoacă un efect mai pronunțat, deoarece locurile de legare nespecifică fiind ocupate, disponibilul pentru receptorii colinergici este mai mare. Nu trece prin bariera hematoencefalică, de aceea este lipsită de acțiuni centrale; nu trece prin placentă. Se elimină urinar în proporție de 43%. Clearance-ul este scăzut la bolnavii cu insuficiență renală, la care dozele multiple se pot acumula în mod periculos. Cantități mici se elimină prin bilă. Este metabolizată în proporție variată. Timpul de înjumătățire este de aproximativ 2 ore.

Tubocurarina se injectează intravenos, dozele obișnuite (în condițiile pregătirii preanestezice sau unei anestezii superficiale) sînt de 6—9 mg; la nevoie se adaugă încă 3—5 mg după 5 minute. Cantitatea trebuie redusă la 1/3 în cazul anesteziei cu eter și la 1/2 pentru anestezicele fluorate și ciclopropan.

În caz de paralizie respiratorie se folosește, ca antidot specific, neostigmina în asociație cu atropina, pentru refacerea transmisiei neuromusculare, respectiv pentru evitarea efectelor muscarinice (ale neostigminei).

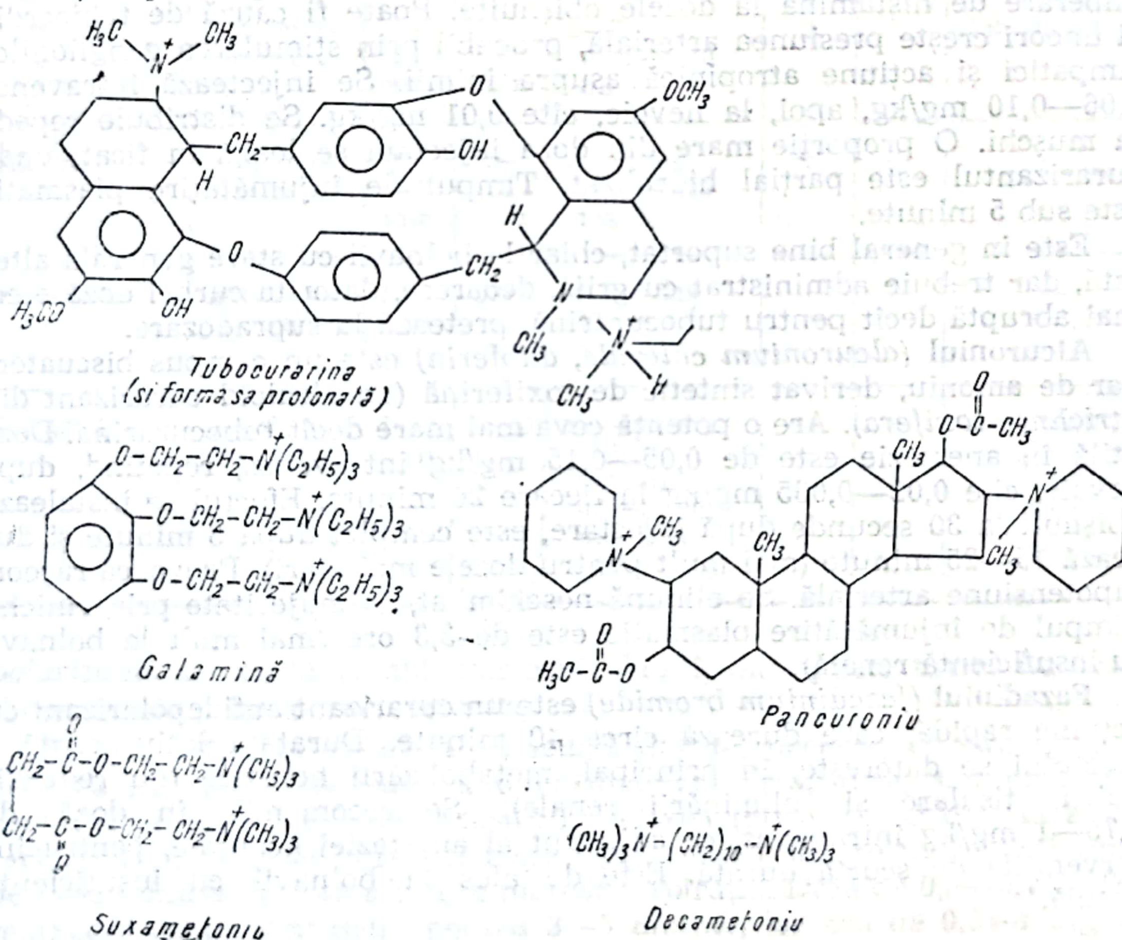


Fig. 81. — Structura chimică a unor substanțe curarizante.

Consecințele eliberării de histamină pot fi combătute prin administrarea prealabilă a unui antihistaminic.

Dimetiltubocurarina *(dimethyltubocurarine chloride, mecostrin, metubine)*, analog biscuaternar al tubocurarinei, are proprietăți asemănătoare

acesteia și o potență de 3 ori mai mare (dozele utile sînt de 3 ori mai mici).

Galamina *(gallamine triethiodide, flaxedil)*, un substituent de sinteză al tubocurarinei cuprinzînd 3 grupări cuaternare de amoniu, are o potență de 5 ori mai mare și o durată a efectului ceva mai scurtă. În chirurgie se injectează intravenos 40—80 mg (cel mult 1 mg/kg), repetînd, la nevoie, după 40—50 minute. Doza recomandată pentru combaterea convulsiilor în tetanos este de 20—40 mg intramuscular. Se elimină practic în totalitate prin rinichi. Acțiunile ganglioplegică și histaminoeliberatoare sînt relativ slabe, obișnuit nerelevante clinic. Provoacă în mod caracteristic *tahicardie*, datorită probabil unei acțiuni de tip atropinic, selectivă la nivelul inimii; uneori se produce și o creștere a presiunii arteriale. Folosirea la bolnavii cu insuficiență cardiacă, tahicardie și hipertensiune arterială impune prudență.

Pancuroniul *(pancuronium bromide, pavulon)* este un steroid biscuaternar de amoniu, cu potență asemănătoare galaminei. Efectul se instalează în 2—2$^1/_2$ minute și se menține 60—90 minute. Nu provoacă practic eliberare de histamină la dozele obișnuite. Poate fi cauză de tahicardie și uneori crește presiunea arterială, probabil prin stimularea ganglionilor simpatici și acțiune atropinică asupra inimii. Se injectează intravenos 0,06—0,10 mg/kg, apoi, la nevoie, cîte 0,01 mg/kg. Se distribuie repede la mușchi. O proporție mare din doza injectată se leagă în ficat, unde curarizantul este parțial hidrolizat. Timpul de înjumătățire plasmatic este sub 5 minute.

Este în general bine suportat, chiar la bolnavii cu stare generală alterată, dar trebuie administrat cu grijă, deoarece, datorită curbei doză-efect mai abruptă decît pentru tubocurarină, pretează la supradozare.

Alcuroniul *(alcuronium chloride, alloferin)* este un compus biscuaternar de amoniu, derivat sintetic de toxiferină (un alcaloid curarizant din *Strichnos toxifera*). Are o potență ceva mai mare decît tubocurarina. Doza utilă în anestezie este de 0,05—0,15 mg/kg intravenos, repetînd, după nevoie, cîte 0,02—0,035 mg/kg la fiecare 20 minute. Efectul se instalează obișnuit la 30 secunde după injectare, este complet după 3 minute și durează 15—25 minute (mai mult pentru dozele mai mari). Provoacă rareori hipotensiune arterială. Se elimină neschimbat, în majoritate prin rinichi. Timpul de înjumătățire plasmatic este de 3,3 ore (mai mult la bolnavii cu insuficiență renală).

Fazadiniul *(fazadinium bromide)* este un curarizant antidepolarizant cu acțiune rapidă, care durează circa 40 minute. Durata relativ scurtă a efectului se datorește, în principal, metabolizării hepatice (nu redistribuirii tisulare și eliminării renale). Se recomandă în doză de 0,75—1 mg/kg intravenos, ca adjuvant al anesteziei generale, pentru intervențiile de scurtă durată. Este de ales la bolnavii cu insuficiență renală.

25.1.2. CURARIZANTELE DEPOLARIZANTE

Suxametoniul *(suxamethonium chloride, succinyl choline, lysthenon, myo-relaxin, pantolax, sucicurarium Erce, succinil-Asta)* cuprinde în structură 2 molecule de acetilcolină cuplate. Are *acțiune curarizantă de-*

TABELUL LXII

CÎTEVA CARACTERISTICI IMPORTANTE CLINIC ALE PRINCIPALELOR SUBSTANȚE CURARIZANTE

Curarizantul	Tip bloc neuromuscular	Efect curarizant		Doză uzuală i.v.	Efecte nedorite		
		instalare	durată		paralizie gangl.	eliberare histamină	alte efecte nedorite
Tubocurarină	antidepolarizant	1—5 min	30—40 min	10—20 mg (0,15—0,30 mg/kg)	+++	+++	—
Galamină	antidepolarizant	1—3 min	20—30 min	40—100 mg (0,5—1 mg/kg)	++	++	tahicardie
Pancuroniu	antidepolarizant	2—2,5 min	60—90 min	3—7 mg (0,06—0,10 mg/kg)	±	—	tahicardie
Alcuroniu	antidepolarizant	1/2—3 min	15—50 min	8—15 mg (0,05—0,25 mg/kg)	+	+	—
Fazadiniu	antidepolarizant	1—2 min	30—60 min	20—70 mg (0,75—1 mg/kg)	+	—	—
Suxametoniu	depolarizant	1—3 min	3—10 min	10—100 mg (0,1—1 mg/kg); 0,5—5 mg/min (perfuzie)	—	—	fasciculații, bradicardie, tahicardie, hiperkaliemie

polarizantă de scurtă durată ușor controlabilă, dar apneea toxică nu poate fi combătută prin anticolinesterază.

Pentru a realiza un efect de scurtă durată, necesar, de exemplu, în vederea intubației traheale, a unor manevre ortopedice, sau în cursul convulsiilor electrice, este indicată injectarea intravenoasă directă a curarizantului. Doza de 0,1—0,2 mg/kg provoacă relaxare musculară timp de 1—3 minute, fără să afecteze marcat respirația. Doza de 0,3—0,4 mg/kg relaxează complet mușchii pentru 3—5 minute, iar cea de 0,5—1 mg/kg realizează o paralizie totală timp de 5—10 minute, necesitînd respirație artificială. Pentru curarizarea de durată, ca metodă adjuvantă a anesteziei în unele intervenții chirurgicale, se face o perfuzie intravenoasă folosind o soluție care conține 1 g/500 ml (respectiv 2 mg/ml). Doza, cuprinsă între 0,5 și 5 mg/minut, este în funcție de gradul de curarizare dorit și variază cu pacientul. Această tehnică implică disponibilitatea oxi-

genului, a aparaturii pentru asistarea respirației și pentru o eventuală intubație traheală.

Durata scurtă a acțiunii suxametoniului se datorește *inactivării metabolice rapide*. Curarizantul este repede hidrolizat de către *colinesteraza plasmatică,* rezultînd succinilmonocolină puțin activă, care apoi este desfăcută mai lent de către colinesteraza hepatică în colină inactivă.

Deficitul genetic de colinesterază și bolile hepatice pot prelungi efectul curarizant în mod periculos, de aceea, este recomandabil ca înaintea administrării să fie testată activitatea colinesterazei plasmatice. *Neostigmina* și alte colinesteraze *prelungesc acțiunea curarizantă,* datorită unui plus de depolarizare provocat de acetilcolina care se acumulează joncțional. De asemenea, procaina poate potența suxametoniul, intrînd în competiție cu aceasta pentru colinesterază (care hidrolizează și anestezicul local).

Fasciculațiile musculare provocate de suxametoniu pot fi uneori cauză de rupturi ale fibrelor musculare profunde, care se manifestă prin dureri la nivelul mușchilor capului, gîtului, trunchiului și abdomenului, ocazional intense, necesitînd administrarea de analgezice opioide. La bolnavii cu miotonie (congenitală sau distrofică) se produc deseori spasme musculare marcate. Asocierea de *hexafloreniu*, un anticolinesterazic care are și o slabă acțiune curarizantă antidepolarizantă, evită fenomenele excitomotorii inițiale și prelungește efectul suxametoniului.

Suxametoniul produce bradicardie trecătoare (prin acțiunea muscarinică slabă), urmată de tahicardie și ușoară hipertensiune (prin acțiune stimulantă ganglionară); uneori apar aritmii. Crește presiunea intraoculară (datorită probabil, modificărilor vasculare consecutive stimulării ganglionare), efect care poate fi dăunător la bolnavii cu plăgi oculare. Curarizantul provoacă de asemenea *mărirea potasemiei* — se eliberează ioni de potasiu din mușchi, ca urmare a depolarizării prelungite. Fenomenul, obișnuit minor, poate avea consecințe adverse la bolnavii cu insuficiență cardiacă sub tratament diuretic și digitalic. Hiperkaliemia poate fi periculoasă în prezența traumatismelor, arsurilor grave sau la bolnavii cu paralizii musculare intense. Acțiunea histaminoliberatoare este slabă, de obicei neimportantă clinic. Rareori survin reacții alergice, excepțional șoc anafilactic. Un accident rar, care a fost semnalat în cazul asocierii de halotan și suxametoniu (posibil și pentru alte anestezice și curarizante) este *hipertermia malignă,* caracterizată prin contractură musculară și creșterea excesivă a temperaturii (se injectează intravenos procaină sau dantrolen, se fac împachetări reci, se inhalează oxigen și se corectează acidoza). Miopatia cu nivel crescut al creatinfosfokinazei plasmatice favorizează această reacție adversă gravă.

Suxetoniul *(suxethonium chloride),* îndeaproape înrudit cu suxametoniul, are potența ceva mai mică și efectul de durată mai scurtă.

Decametoniul *(decamethonium bromide* sau *iodide, syncurine),* un compus biscuaternar de amoniu din grupa derivaților de metoniu, are efect curarizant depolarizant comparativ durabil, greu de controlat (mai ales că neostigmina nu poate fi folosită ca antidot). Se injectează intravenos 0,5—3 mg (cîte 0,5—1 mg/minut), repetînd, după nevoie, la fiecare 10—30 minute. Este folosit limitat.

25.2. DANTROLENUL

Dantrolenul *(dantrolene, dantrium) deprimă funcția musculaturii striate acționînd direct la nivelul mecanismului contractil.* Secusele musculare maximale, provocate prin excitație electrică, sînt diminuate durabil. Transmisia neuromusculară și fenomenele electrice de membrană nu sînt modificate. Miocardul și musculatura netedă sînt relativ rezistente. Este probabil ca acțiunea asupra mușchilor striați se datorește inhibării eliberării ionilor de calciu (implicați în cuplarea excitației cu contracția) din reticulul sarcoplasmic.

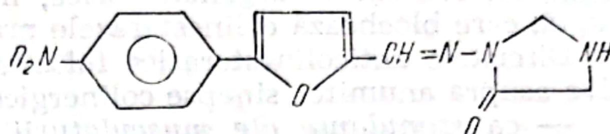


Fig. 82. — Structura chimică a dantrolenului.

Absorbția medicamentului este incompletă, dar suficientă pentru a realiza concentrații active în sînge, cînd se administrează oral. Epurarea se face în parte prin metabolizare hepatică, în parte prin eliminare urinară. Timpul de înjumătățire este de 8, 7 ore după administrarea orală și 5 ore după injectarea intravenoasă.

Dantrolenul se administrează obișnuit pe cale orală, începînd cu 25 mg o dată/zi și crescînd cu 25 mg la intervale de 4—7 zile, pînă la cel mult 400 mg/zi (în 4 prize). Este indicat la bolnavii cu *spasticitate marcată de origine piramidală,* asociată hemiplegiei, paraplegiei sau sclerozei în plăci, fiind avantajos îndeosebi cînd motricitatea reziduală este bună și spasticitatea împiedică readaptarea funcțională. Este indicat de asemenea pentru combaterea rigidității musculare din sindromul de hipertermie malignă, unde se injectează intravenos 1 mg/kg, repetînd, după nevoie, pînă la cel mult 10 mg/kg.

Reacțiile adverse cele mai frecvente sînt somnolența, amețelile, slăbiciunea, oboseala și diareea. Ele pot fi deseori evitate prin începerea tratamentului cu doze mici, care se cresc progresiv. Slăbiciunea musculară poate fi supărătoare și uneori maschează beneficiul terapeutic. Diareea obligă cîteodată la întreruperea tratamentului. Alte reacții adverse, rare dar severe, sînt hepatita, convulsiile, revărsatul pleural și pericardic. Au fost semnalate cazuri de hepatită (cîteva cu evoluție letală), apărute la doze diferite și după intervale variate de tratament. Riscul este mai mare pentru dozele care depășesc 400 mg/zi, la femei, la vîrste peste 35 ani și cînd se asociază alte medicamente. Folosirea dantrolenului obligă la *controlul funcției hepatice* (cu dozări repetate de transaminază). Dozele utilizate trebuie să fie cele mai mici active. Dacă tratamentul rămîne fără rezultat timp de 4—5 zile, trebuie întrerupt. Bolile hepatice active (hepatită, ciroză) reprezintă contraindicații.

25.3. NEOSTIGMINA ȘI ALTE ANTICOLINESTERAZICE UTILIZATE PENTRU STIMULAREA MUSCULATURII STRIATE

Grupa anticolinesterazicelor cuprinde medicamente, insecticide și substanțe toxice capabile să blocheze colinesterazele, enzime care catalizează inactivarea prin hidroliză a acetilcolinei, mediatorul colinergic. Efectele

corespund stimulării, apoi paraliziei, consecutive acumulării acetilcolinei la nivelul sinapselor colinergice. Acţionarea receptorilor colinergici specifici de către dozele toxice provoacă *fenomene muscarinice* la nivelul periferiei vegetative, *fenomene nicotinice*, de stimulare apoi paralizie a ganglionilor vegetativi şi a joncţiunii neuromusculare striate, fenomene nervos-centrale predominant muscarinice. Manifestarea dramatică a tuturor acestor efecte — *criza colinergică* — apare în intoxicaţia acută cu anticolinesterazicele organofosforice, insecticide sau substanţe toxice de luptă, care blochează colinesterazele practic ireversibil.

Diferitele anticolinesterazice folosite terapeutic au efecte relativ elective asupra anumitor sinapse colinergice, fiind indicate:

— ca *stimulante ale musculaturii netede*, în ileusul paralitic şi în atonia vezicii urinare;

— pentru *scăderea presiunii intraoculare*, în glaucom;

— ca *stimulante ale musculaturii striate*, în miastenia gravă şi în intoxicaţia produsă de curarizantele antidepolarizante;

— ca *antidot specific*, în intoxicaţia cu atropină sau alte parasimpatolitice.

Medicamentele anticolinesterazice au acţiuni stimulante sau deprimante ale musculaturii striate, în funcţie de starea joncţiunii neuromusculare şi de doza folosită. Dozele obişnuite, administrate în condiţiile unei sinapse normale, pot creşte contracţia musculară produsă de un stimul nervos maximal unic. În cazul stimulării nervului motor cu o frecvenţă mare (25 Hz), acetilcolina, care persistă în sinapsă, acţionează succesiv receptorii colinergici, provocînd o desincronizare între depolarizarea plăcii terminale şi dezvoltarea potenţialului de acţiune: consecutiv, un singur stimul generează potenţiale de acţiune repetate, cu fasciculaţii ale fibrelor musculare şi slăbiciune locală. Cînd dozele sînt mari, depolarizarea prelungită a plăcii terminale determină acomodarea membranei înconjurătoare, ceea ce duce la blocarea potenţialului excitator şi paralizia muşchiului.

Anticolinesterazicele realizează un beneficiu simptomatic evident în *miastenia gravă*, boală foarte probabil de patogenie autoimună, caracterizată prin reducerea cantităţii de receptori colinergici de pe placa terminală motorie, agresionaţi de anticorpi antireceptor. Anticolinesterazicele îndepărtează în mod caracteristic slăbiciunea şi oboseala musculară. Transmisia neuromusculară deficitară este corectată, plusul de acetilcolină făcînd posibilă acţionarea unui număr mai mare de receptori colinergici. Stimularea electrică cu o frecvenţă mare a nervului motor, la bolnavii miastenici trataţi cu neostigmină, realizează un răspuns electric şi mecanic normal. Dozele prea mari accentuează slăbiciunea musculară, datorită depolarizării prelungite. Anticolinesterazicele sînt indicate atît pentru diagnosticul cît şi pentru tratamentul miasteniei grave.

Îmbunătăţirea transmisiei neuromusculare este utilă şi pentru *decurarizarea* postoperatorie, în condiţiile folosirii *curarizantelor antidepolarizante*. Anticolinesterazicele înlătură efectul blocant joncţional, excesul de molecule de acetilcolină deplasînd prin competiţie moleculele curarizante de tip antagonist.

Efectele nedorite ale anticolinesterazicelor sînt consecinţa acţiunilor colinergice excesive: hipersalivaţie, greaţă, vomă, diaree, crampe abdomi-

nale, bradicardie (acțiuni muscarinice), tresăriri și fasciculații ale mușchilor striați (acțiuni nicotinice). Reacțiile adverse muscarinice pot fi prevenite prin injectarea subcutanată de atropină 0,25—0,50 mg. Tratamentul crizei colinergice impune injectarea intravenoasă de 0,5 mg atropină și

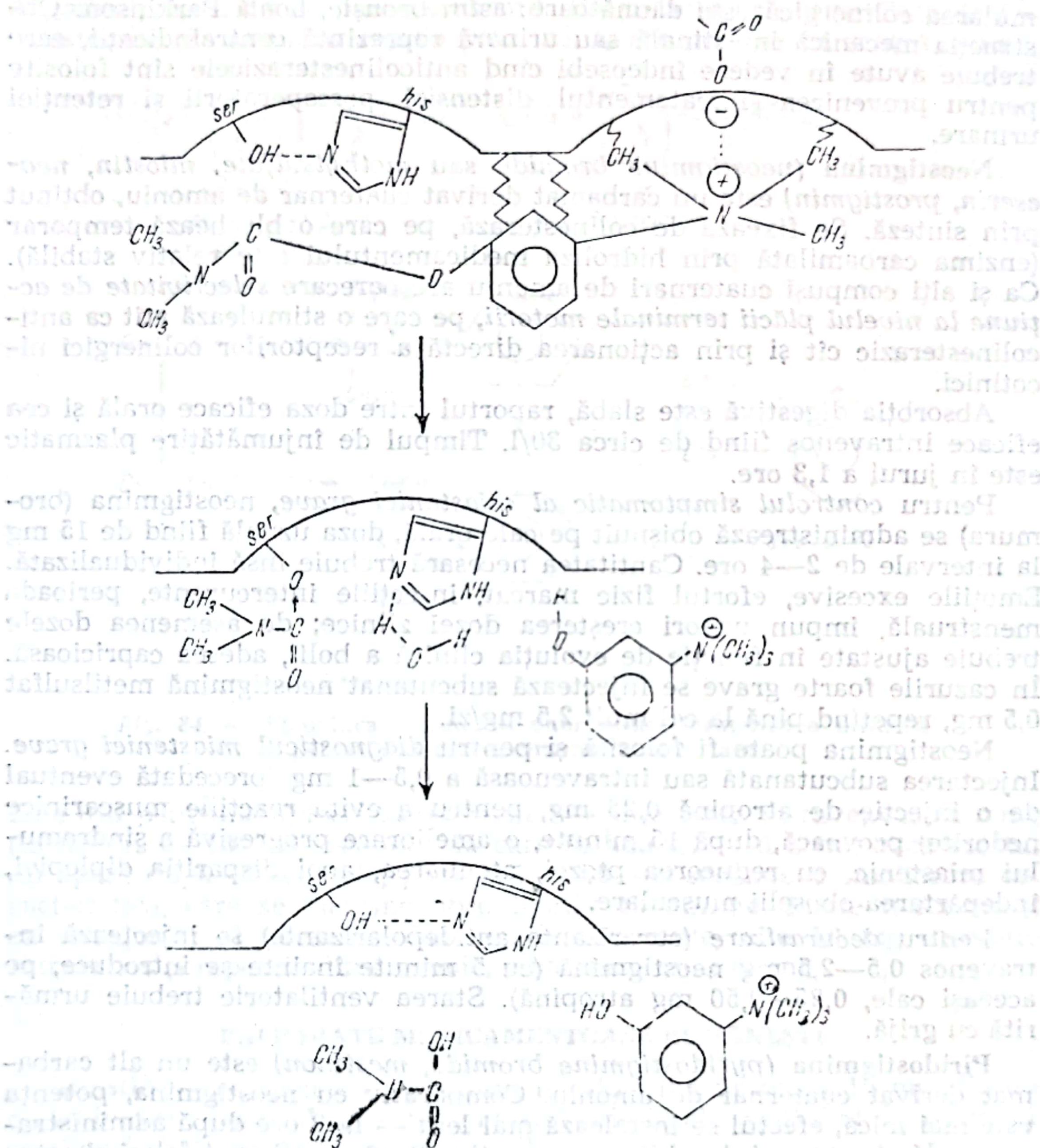


Fig. 83. — **Interacțiunea colinesterază-neostigmină; hidroliza neostigminei și altor esteri carbamici durează de circa 1 milion de ori mai mult decît cea a acetilcolinei, timp în care enzima este blocată competitiv.**

repetarea aceleiași doze după 20 minute, pe cale subcutanată sau intramusculară; uneori, este necesară internarea într-o unitate specializată pentru asistarea respirației. La bolnavii cu miastenie, supradozarea provoacă înrăutățirea stării clinice — suprimarea temporară a medicației,

nale, bradicardie (acţiuni muscarinice), tresăriri şi fasciculaţii ale muşchilor striaţi (acţiuni nicotinice). Reacţiile adverse muscarinice pot fi prevenite prin injectarea subcutanată de atropină 0,25—0,50 mg. Tratamentul crizei colinergice impune injectarea intravenoasă de 0,5 mg atropină şi

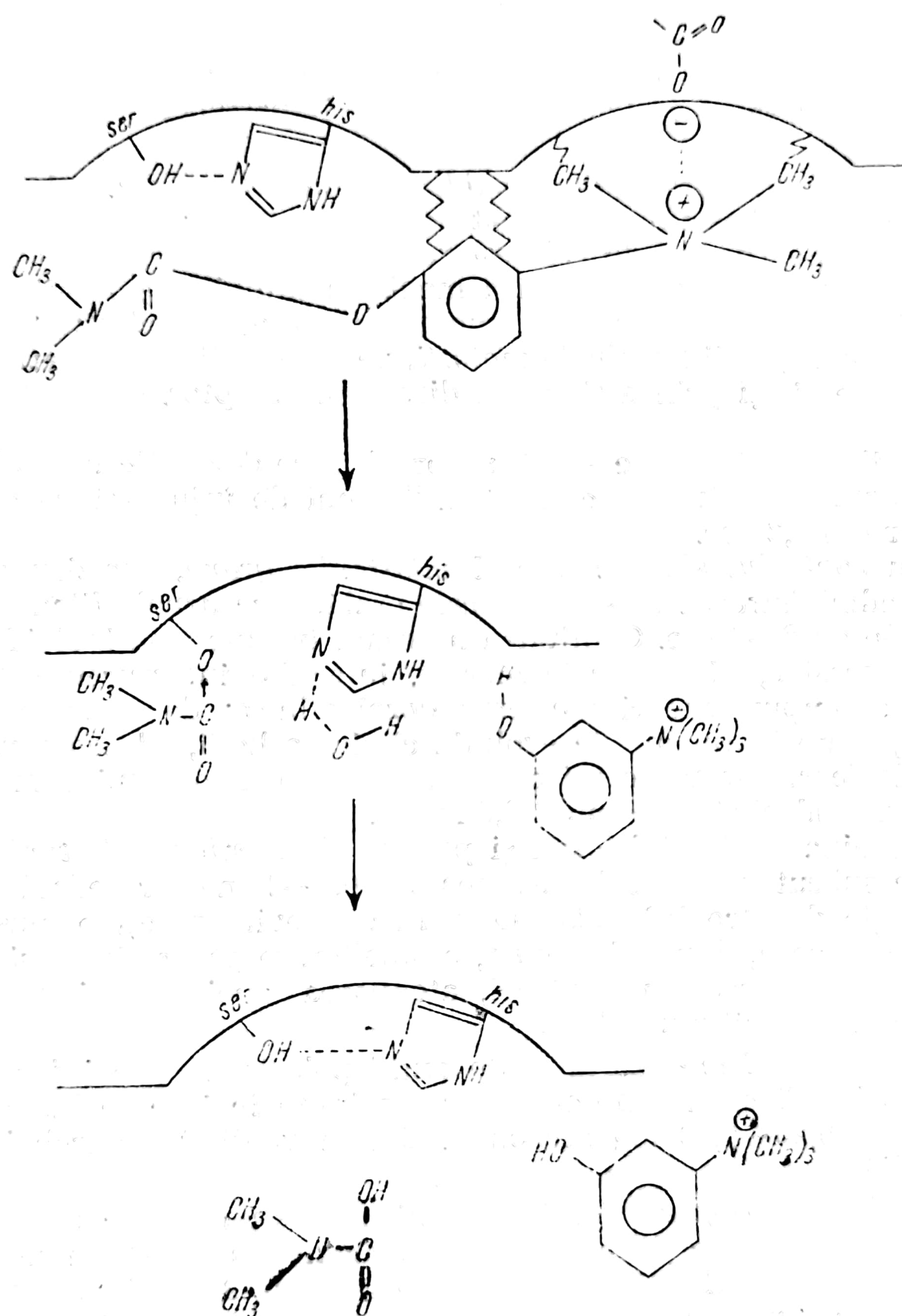


Fig. 83. — Interacţiunea colinesterază-neostigmină; hidroliza neostigminei şi altor esteri carbamici durează de circa 1 milion de ori mai mult decît cea a acetilcolinei, timp în care enzima este blocată competitiv.

repetarea aceleiaşi doze după 20 minute, pe cale subcutanată sau intramusculară; uneori, este necesară internarea într-o unitate specializată pentru asistarea respiraţiei. La bolnavii cu miastenie, supradozarea provoacă înrăutăţirea stării clinice — suprimarea temporară a medicaţiei,

urmată de reajustarea dozei, reface eficacitatea terapeutică. Blocul joncțional provocat de curarizantele depolarizante este agravat de către anticolinesterazice.

Anticolinesterazicele sînt contraindicate în toate situațiile în care stimularea colinergică este dăunătoare: astm bronșic, boală Parkinson. Obstrucția mecanică intestinală sau urinară reprezintă contraindicații, care trebuie avute în vedere îndeosebi cînd anticolinesterazicele sînt folosite pentru prevenirea și tratamentul distensiei postoperatorii și retenției urinare.

Neostigmina *(neostigmine bromide* sau *methylsulfate, miostin, neoeserin, prostigmin)* este un carbamat derivat cuaternar de amoniu, obținut prin sinteză. Se fixează de colinesterază, pe care o blochează temporar (enzima carbamilată prin hidroliza medicamentului este relativ stabilă). Ca și alți compuși cuaternari de amoniu are oarecare *selectivitate de acțiune la nivelul plăcii terminale motorii,* pe care o stimulează atît ca anticolinesterazic cît și prin acționarea directă a receptorilor colinergici nicotinici.

Absorbția digestivă este slabă, raportul între doza eficace orală și cea eficace intravenos fiind de circa 30/1. Timpul de înjumătățire plasmatic este în jurul a 1,3 ore.

Pentru *controlul simptomatic al miasteniei grave,* neostigmina (bromura) se administrează obișnuit pe cale orală, doza uzuală fiind de 15 mg la intervale de 2—4 ore. Cantitatea necesară trebuie însă individualizată. Emoțiile excesive, efortul fizic marcat, infecțiile intercurente, perioada menstruală, impun uneori creșterea dozei zilnice; de asemenea dozele trebuie ajustate în funcție de evoluția clinică a bolii, adesea capricioasă. În cazurile foarte grave se injectează subcutanat neostigmină metilsulfat 0,5 mg, repetînd pînă la cel mult 2,5 mg/zi.

Neostigmina poate fi folosită și pentru *diagnosticul miasteniei grave.* Injectarea subcutanată sau intravenoasă a 0,5—1 mg (precedată eventual de o injecție de atropină 0,25 mg, pentru a evita reacțiile muscarinice nedorite) provoacă, după 15 minute, o ameliorare progresivă a sindromului miastenic, cu reducerea ptozei, atenuarea, apoi dispariția diplopiei, îndepărtarea oboselii musculare.

Pentru *decurarizare* (curarizante antidepolarizante) se injectează intravenos 0,5—2,5 mg neostigmină (cu 5 minute înainte se introduce, pe aceeași cale, 0,25—0,50 mg atropină). Starea ventilatorie trebuie urmărită cu grijă.

Piridostigmina *(pyridostigmine bromide, mestinon)* este un alt carbamat derivat cuaternar de amoniu. Comparativ cu neostigmina, potența este mai mică, efectul se instalează mai lent — la 2 ore după administrarea orală și este mai durabil — se menține 3—6 ore. Se pot folosi și comprimate retard, care au o durată de acțiune de 6—8 ore. Dozele utile în miastenia gravă sînt de 120—900 mg/zi, fracționat la 6 ore. În cazuri grave piridostigmina poate fi administrată parenteral.

Ambenoniul *(ambenonium chloride, mytelase)* este un compus biscuaternar de amoniu care are afinitate mare pentru colinesteraze, de care se leagă, blocîndu-le reversibil (fără ca molecula medicamentului să sufere modificări). Efectul începe la 15—20 minute după ingestie, este maxim la 3—4 ore și se termină după 5—6 ore. Dozele utile în miastenie

sînt de 30—100 mg/zi, fracţionat la intervale de 6 ore. Ca pentru toate anticolinesterazicele folosite în miastenie, dozarea trebuie individualizată cu grijă.

Edrofoniul *(edrophonium chloride, tensilon)* este un analog al neostigminei, lipsit de gruparea carbamil. Datorită legării reversibile de colinesteraze şi eliminării rapide prin urină, are *acţiune de scurtă durată.*

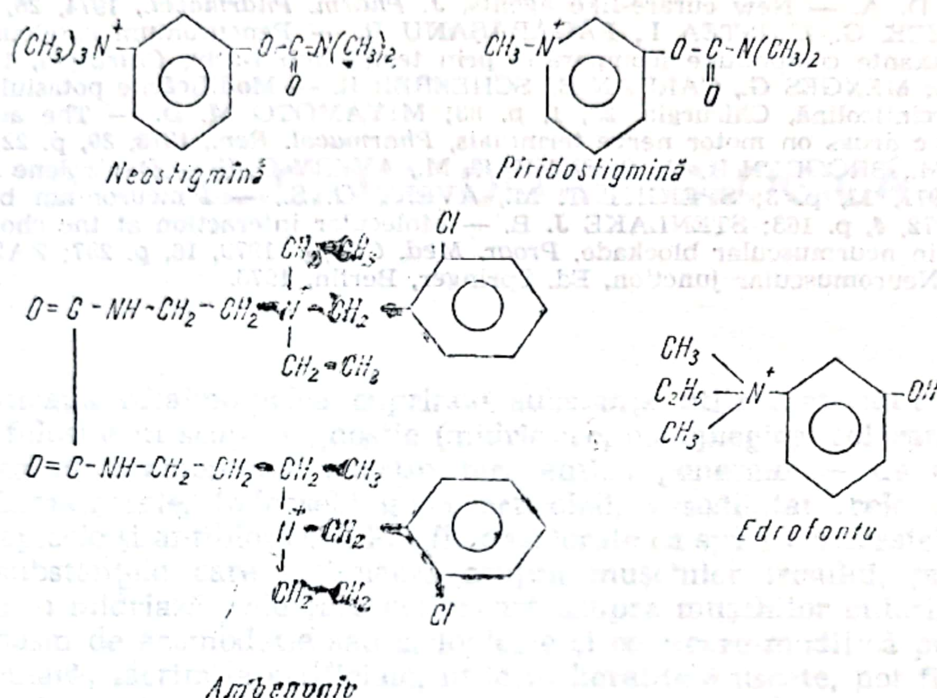


Fig. 84. — Structura chimică a unor anticolinesterazice utilizate pentru stimularea musculaturii striate.

Este util pentru *diagnosticul miasteniei* — injectarea intravenoasă a 2 mg (în decurs de 15—30 secunde), la care se adaugă încă 8 mg dacă efectul nu apare după 45 secunde, provoacă în 30—60 secunde o ameliorare caracteristică, care se menţine aproximativ 10 minute. Poate fi folosit şi ca antagonist al curarizantelor antidepolarizante, cîte 10 mg injectate intravenos şi repetate după nevoie, pînă la cel mult 40 mg.

PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEŞTI

Miostin — *comprimate* conţinînd neostigmină bromură 15 mg (flacon cu 20 bucăţi); *fiole* a 1 ml soluţie apoasă injectabilă conţinînd neostigmină metilsulfat 0,5 mg (cutie cu 10 bucăţi).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ARSENI C., KASSIAN A., BRATU S., POBORAN C. — Hipokaliemii periculoase date de succinilcolină la bolnavii cu paralizii musculare întinse, *Chirurgia*, 1974, 23, 2; CHEYMOL J. (red.). — Neuromuscular blocking and stimulating agents, International encyclopedia of pharmacology and therapeutics, sect. 14, Pergamon Press, Oxford, 1972; COLQUHOUN D. — Mechanisms of drug action on the vo-

sînt de 30—100 mg/zi, fracţionat la intervale de 6 ore. Ca pentru toate anticolinesterazicele folosite în miastenie, dozarea trebuie individualizată cu grijă.

Edrofoniul *(edrophonium chloride, tensilon)* este un analog al neostigminei, lipsit de gruparea carbamil. Datorită legării reversibile de colinesteraze şi eliminării rapide prin urină, are *acţiune de scurtă durată.*

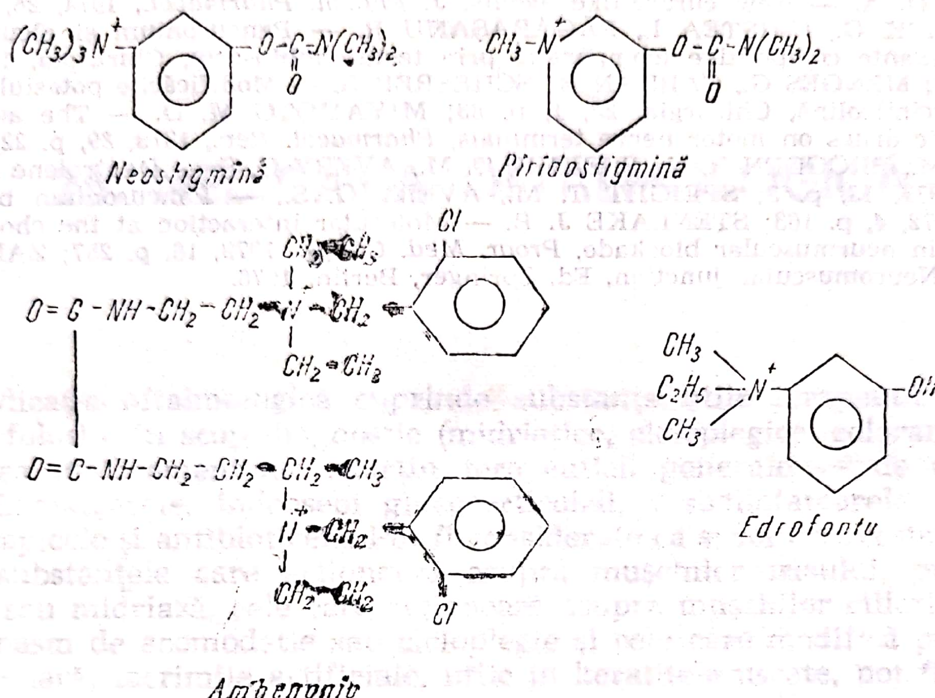


Fig. 84. — Structura chimică a unor anticolinesterazice utilizate pentru stimularea musculaturii striate.

Este util pentru *diagnosticul miasteniei* — injectarea intravenoasă a 2 mg (în decurs de 15—30 secunde), la care se adaugă încă 8 mg dacă efectul nu apare după 45 secunde, provoacă în 30—60 secunde o ameliorare caracteristică, care se menţine aproximativ 10 minute. Poate fi folosit şi ca antagonist al curarizantelor antidepolarizante, cîte 10 mg injectate intravenos şi repetate după nevoie, pînă la cel mult 40 mg.

PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEŞTI

Miostin — *comprimate* conţinînd neostigmină bromură 15 mg (flacon cu 20 bucăţi); *fiole* a 1 ml soluţie apoasă injectabilă conţinînd neostigmină metilsulfat 0,5 mg (cutie cu 10 bucăţi).

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

ARSENI C., KASSIAN A., BRATU S., POBORAN C. — Hipokaliemii periculoase date de succinilcolină la bolnavii cu paralizii musculare întinse, *Chirurgia*, 1974, 23, 2; CHEYMOL J. (red.). — Neuromuscular blocking and stimulating agents, International encyclopedia of pharmacology and therapeutics, sect. 14, Pergamon Press, Oxford, 1972; COLQUHOUN D. — Mechanisms of drug action on the vo-

luntary muscle and plate, *Ann. Rev. Pharmacol.*, 1975, *15*, 307; DRACHMAN D. H. — Miastenia gravis, *New Engl. J. Med.*, 1978, 298, p. 136 şi 186; FAMBROUGH D. — Control of acetylcholine receptors in skeletal muscle, *Physiol. Rev.*, 1979, 59, p. 165; FELDMAN S. — Neuromuscular blocking drugs, in A practice of anaesthesia, CHURCHILL-DAVIDSON H. C., WYLIE W. D. (red.), 865—911, Ed. Saunders, Philadelphia, 1978; KARCZMAR A. G. (red.). — Anticholinesterase agents, International encyclopedia of pharmacology and therapeutics, sec. 13, Pergamon Press, Oxford, 1970; KATZ R. (red.) — Muscle relaxants, Excerpta Medica, Amsterdam, 1975; KHARKKEVICH D. A. — New curare-like agents, *J. Pharm. Pharmacol.*, 1974, *26*, p. 153; LITARCZEK G., CRISTEA I., FĂGĂRĂŞANU R. — Pancuronium şi alcuronium, două relaxante competitive (comparaţie prin testul dublu-orb), *Chirurgia*, 1972, *21*, 10, p. 935; MENGES G., CARDAN E., SCHEERER R. — Modificările potasiului seric după succinilcolină, Chirurgia, *22*, 1, p. 83; MIYAMOTO M. D. — The action of cholinergic drugs on motor nerve terminals, *Pharmacol. Rev.*, 1978, *29*, p. 221; PINDER R. M., BROGDEN R. N., SPEIGHT T. M., AVERY G. S. — Dantrolene sodium, *Drugs*, 1977, *13*, p. 3; SPEIGHT T. M., AVERY G. S., — Pancuronium bromide, *Drugs*, 1972, *4*, p. 163; STENLAKE J. B. — Molecular interaction at the cholinergic neceptor in neurmuscular blockade, *Progr. Med. Chem.*, 1979, 16, p. 257; ZAIMIS E. (red.) — Neuromuscular junction, Ed. Springer, Berlin, 1976.

26. MEDICAŢIA OFTALMOLOGICĂ

Medicaţia oftalmologică cuprinde substanţe utile terapeutic şi substanţe folosite în scop diagnostic (midriatice, cicloplegice, coloranţi). Majoritatea medicamentelor aparţin terapeuticii generale — de exemplu antiinflamatoarele, îndeosebi glucocorticoizii, vasodilatatoarele sau chimioterapicele şi antibioticele. Pot fi considerate ca specifice acestei specialităţi substanţele care acţionează asupra muşchilor irisului, provocînd mioză sau midriază, cele care acţionează asupra muşchilor ciliari, provocînd spasm de acomodaţie sau cicloplegie şi cele care modifică presiunea intraoculară; lacrimile artificiale, utile în keratitele uscate, pot fi incluse în această grupă.

Ochii sînt organe avantajoase pentru studiul de farmacologie clinică prin poziţia lor, care îi face uşor abordabili, prin caracterul dublu (un ochi poate fi folosit ca martor faţă de celălalt) şi prin mijloacele tehnice disponibile, care permit cuantificarea şi obiectivarea unor fenomene fiziologice sau fiziopatologice — măsurarea presiunii intraoculare şi a coeficientului de scurgere a umorii apoase (tonometrie, tonografie), a unghiului iridocorneean (gonioscopie), a diametrului pupilei (pupilometrie, pupilografie), a grosimii corneei (pahimetrie), a profunzimii camerei anterioare, ca şi a unor fenomene electrice (electrooculogramă, electroretinogramă,. potenţiale vizuale evocate).

Medicamentele folosite în oftalmologie se *administrează sistemic*, dar în majoritate *local*. Administrarea topică asigură concentraţii adecvate pentru tratamentul bolilor părţii externe şi a segmentului anterior al ochiului; injectarea subconjunctivală şi în capsula Tenon, realizează concentraţii superioare. Pentru tratamentul afecţiunilor oculare posterioare este necesară administrarea sistemică sau injectarea retrobulbară.

Administrarea topică este eficace pentru alcaloizi, steroizii cortizonici, anestezicele locale, diferite chimioterapice şi antibiotice. Medicamentele introduse în sacul conjunctival, sub formă de *colire*, se elimină repede, în mare parte prin căile de excreţie a lacrimilor, dar concentraţia mică necesară pentru acţiune permite menţinerea efectului un timp relativ îndelungat. Apăsarea cu degetul pe cantul intern întîrzie scurgerea prin canalele lacrimale. *Unguentele* prelungesc efectul local, protejează ochiul

şi sînt mai puţin diluate de către lacrimi decît soluţiile sau suspensiile. Bazele folosite pentru unguentele oftalmice — vaselină, lanolină, ulei de arahide — au oarecare toxicitate pentru endoteliul corneean, de aceea această formă farmaceutică trebuie evitată în prezenţa leziunilor corneene, ca şi în caz de intervenţii intraoculare. *Irigaţia* continuă asigură concentraţii locale constante şi exercită un efect de spălare, fiind avantajoasă uneori în infecţiile locale (soluţii de antibiotice) sau în caz de arsuri chimice acute. Alte modalităţi, mai rar întrebuinţate, care menţin *concentraţii active local timp mai îndelungat*, constau în folosirea de vehicule vîscoase (alcool polivinilic, metilceluloză), inserţia în fundul de sac inferior de mici tampoane de vată îmbibate în soluţii oftalmice, aplicarea de lentile de contact hidrofile cuprinzînd substanţa activă, sau introducerea în sacul conjunctival de membrane din polimeri, fine, moi, semipermeabile, care servesc drept depozit pentru medicamente. Aceste forme moderne sînt de multe ori avantajoase în situaţiile care necesită tratament prelungit (de exemplu în glaucom), dar nu sînt întotdeauna bine suportate.

Administrarea topică permite trecerea unor medicamente prin cornee sau conjunctivă şi sclerotică. Prezenţa grupărilor nepolare (liposolubile) şi polare (hidrosolubile) în aceeaşi moleculă (primele traversează uşor epiteliul şi endoteliul corneean, ultimele stroma), ca şi caracterul hipoton al soluţiilor, favorizează absorbţia; agenţii tensioactivi — de exemplu benzalkoniul — adăugaţi în scop conservant, cresc de asemenea absorbţia. Inflamaţia oculară şi vasodilataţia măresc absorbţia şi scurtează timpul de acţiune locală a medicamentelor topice.

Injectarea subconjunctivală şi *în capsula Tenon* depăşeşte bariera conjunctivală şi corneeană, permiţînd pătrunderea prin sclerotică şi corpii ciliari. Este de ales pentru medicamentele care trec greu prin cornee, în tratamentul afecţiunilor segmentului anterior, realizînd concentraţii locale mari, cu evitarea unor efecte sistemice.

Injectarea retrobulbară asigură concentraţii mari şi durabile la nivelul segmentului posterior al ochiului.

Administrarea pe cale generală presupune traversarea membranei hematooculare (care se comportă asemănător barierei hematoencefalice), condiţionată de liposolubilitate. Inflamaţia favorizează pătrunderea în ochi. Antibioticele şi antiglaucomatoasele inhibitoare ale carboanhidrazei sînt exemple de medicamente folosite în administrare sistemică.

Ochiul reprezintă un loc de agresiune pentru o serie de medicamente care, administrate sistemic sau local, pentru a trata boli generale sau afecţiuni oftalmologice, provoacă *reacţii adverse oculare* — exemple sînt glucocorticoizii antiinflamatori şi fenotiazinele neuroleptice. Invers, medicamente oftalmologice aplicate local — de exemplu midriaticele sau antiglaucomatoasele anticolinesterazice — pot fi cauză de reacţii adverse sistemice.

26.1. MEDICAŢIA ANTIGLAUCOMATOASĂ

Glaucomul este caracterizat prin presiunea crescută a umorii apoase, care poate duce la leziuni opticoretiniene. Antiglaucomatoasele sînt medicamente capabile să scadă presiunea intraoculară. Ele acţionează fie

prin *inhibarea formării umorii apoase* (secretată de corpii ciliari), fie prin *favorizarea scurgerii* acesteia prin spațiul trabecular din unghiul iridocornean către canalul Schlemm, fie prin *extragerea osmotică a apei* din umoarea apoasă.

Glaucomul primar cronic simplu sau cu unghi (iridocornean) deschis, ca și glaucomul secundar (care poate apare, de exemplu, după extracția

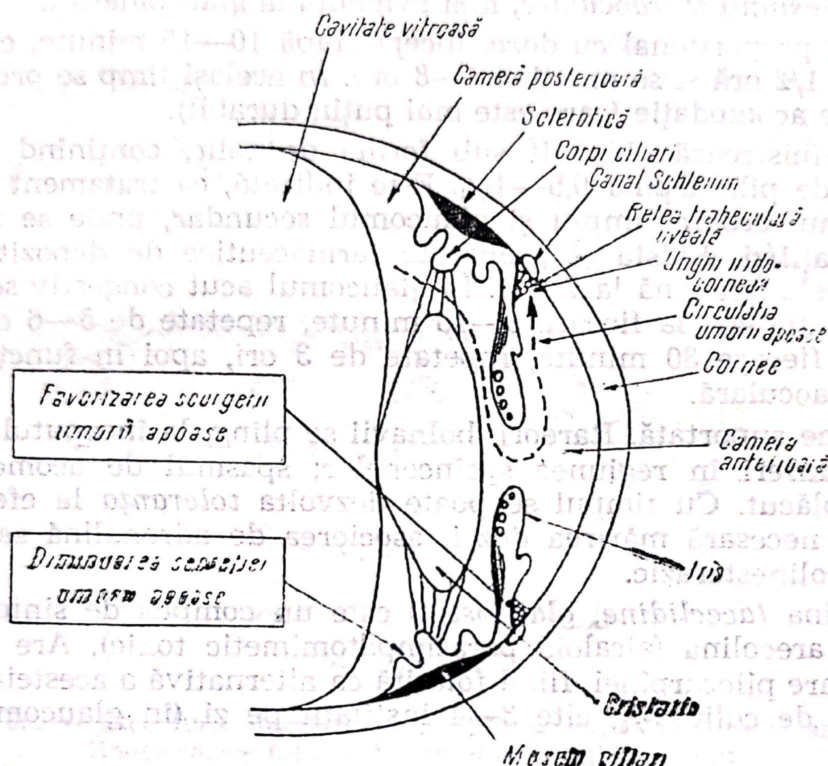


Fig. 85. — **Circulația umorii apoase și modalitățile de scădere a presiunii intraoculare.**

cristalinului), beneficiază de tratamentul medical cu agenți care scad presiunea umorii apoase. Glaucomul primar acut congestiv, cu unghi închis, impune inițial un tratament medical de urgență, care urmărește scăderea rapidă a presiunii intraoculare către valorile normale, după care se trece la corectarea chirurgicală a scurgerii deficitare a umorii apoase.

26.1.1. PARASIMPATOMIMETICELE ANTIGLAUCOMATOASE

Parasimpatomimeticele provoacă, la nivelul ochiului, *mioză*, prin contracția mușchiului circular (sfincter) al irisului, *spasm de acomodație* cu focalizarea vederii pentru aproape, prin contracția mușchiului ciliar și *scăderea presiunii intraoculare*. Micșorarea presiunii umorii apoase se datorește, în principal, favorizării scurgerii sale, prin modificarea configurației unghiului iridocornean, secundar miozei și prin lărgirea ochiurilor rețelei trabeculare de la acest nivel, ca urmare a contracției mușchiului ciliar. Efectele oculare ale parasimpatomimeticelor sînt consecința acționării directe a receptorilor colinergici muscarinici.

Pilocarpina este un alcaloid din *Pilocarpus*, cu proprietăți parasimpatomimetice. Deoarece are un indice terapeutic mic, nu este folosită practic decît în aplicare locală, la nivelul ochiului. Utilizarea sistemică este limitată la cazurile de intoxicație acută cu atropină sau alte substanțe parasimpatolitice.

Introdusă în sacul conjunctival, în concentrații terapeutice, provoacă *scăderea presiunii intraoculare*, mai evidentă la glaucomatoși.

Efectul, proporțional cu doza, începe după 10—15 minute, este maxim după circa 1/2 oră și se menține 4—8 ore. În același timp se produc mioză și spasm de acomodație (care este mai puțin durabil).

Se administrează obișnuit sub formă de colir, conținînd *nitrat* sau *clorhidrat* de pilocarpină 0,5—4%. Este indicată, ca tratament de durată, în glaucomul cronic simplu și glaucomul secundar, unde se recomandă 2—5 instilații/zi. Există și preparate farmaceutice de depozit (ocusert), cu efect prelungit pînă la 7 zile. În glaucomul acut congestiv se fac instilații cu soluția 4% la fiecare 5—15 minute, repetate de 5—6 ori, în continuare la fiecare 30 minute, repetate de 3 ori, apoi în funcție de presiunea intraoculară.

Este bine suportată. Rareori, bolnavii se plîng, la începutul tratamentului, de dureri în regiunea sprîncenelor; spasmul de acomodație este uneori neplăcut. Cu timpul se poate dezvolta *toleranța* la efectele oculare, fiind necesară mărirea dozei, asocierea de adrenalină sau trecerea la un anticolinesterazic.

Aceclidina *(aceclidine, glaucostat)* este un compus de sinteză înrudit chimic cu arecolina (alcaloid parasimpatomimetic toxic). Are proprietăți asemănătoare pilocarpinei, fiind folosită ca alternativă a acesteia. Se aplică sub formă de colir 2%, cîte 3—4 instilații pe zi (în glaucomul cronic).

26.1.2. ANTICOLINESTERAZICELE ANTIGLAUCOMATOASE

Anticolinesterazicele, administrate topic, provoacă mioză, spasm de acomodație și scad presiunea intraoculară; de asemenea produc congestia conjunctivei. *Efectul hipotensiv ocular* este mai *intens* decît pentru pilocarpină. Toleranța se instalează mai lent și este mai puțin frecventă. Mecanismul scăderii presiunii intraoculare este același ca pentru parasimpatomimetice. Receptorii muscarinici nu sînt acționați direct, ci prin intermediul mediatorului colinergic, acumulat datorită protejării de inactivarea prin colinesterază.

Efectul hipotensiv este uneori precedat de o creștere trecătoare a presiunii intraoculare, atribuită vasodilatației locale și măririi permeabilității barierei dintre sînge și umoarea apoasă. În anumite cazuri, cînd mioza este excesivă, trecerea umorii apoase din camera posterioară în cea anterioară este îngreunată, atît datorită dimensiunilor mici ale pupilei, cît și funcționării ca o valvă a irisului aplicat pe capsula cristalinului. Dacă unghiul iridocorneean este îngust, acumularea umorii în camera posterioară *poate declanșa criza glaucomatoasă*, de aceea anticolinesterazicele trebuie folosite cu multă prudență la bolnavii cu glaucom cu unghi îngust.

Fizostigmina *(physostigmine)*, cunoscută și sub numele de *ezerină (eserine)*, alcaloid conținut în semințele de *Physostigma venenosum*, este un *anticolinesterazic cu acțiune reversibilă*. Aplicată local, în concentrație terapeutică, provoacă mioză și scăderea presiunii intraoculare în 10—30 minute, efectul menținîndu-se 24—48 ore; spasmul de acomodație este de durată mai scurtă. Se folosește în tratamentul glaucomului cronic sim-

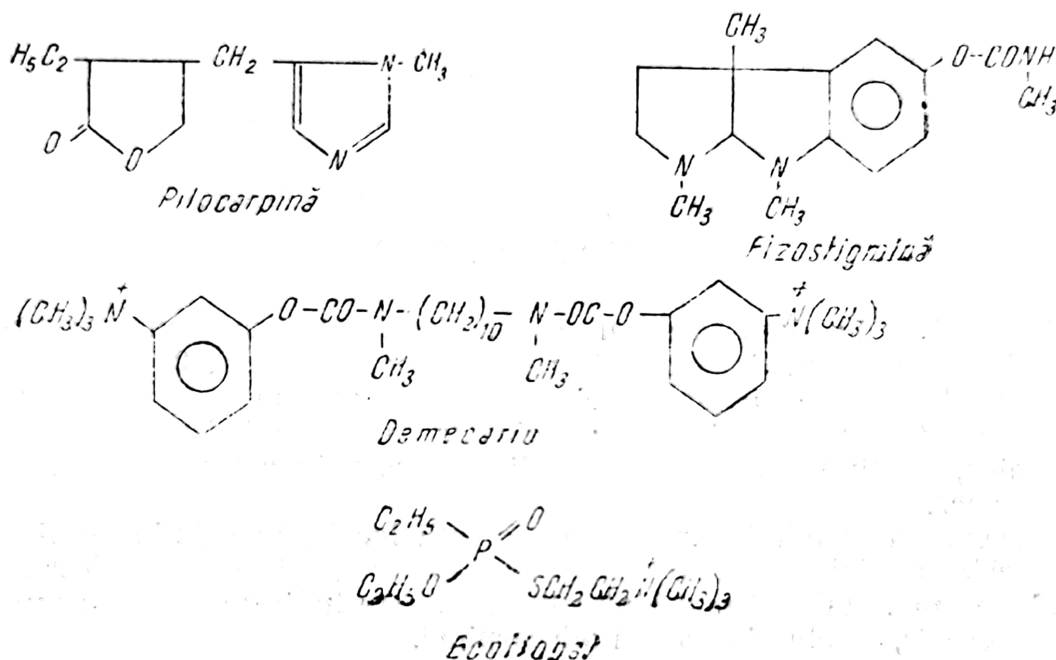


Fig. 86. — Structura chimică a unor parasimpatomimetice și anticolinesterazice folosite în tratamentul glaucomului.

plu, sub formă de *fizostigmină salicilică*, în soluție 0,25—1%, 4—8 instilații/zi. În glaucomul acut congestiv se poate asocia pilocarpinei.

Este uneori cauză de iritație locală (mai ales soluția apoasă, păstrată la lumină), iar la unii bolnavi provoacă dureri în regiunea sprîncenelor. Nu este avantajoasă în cură prelungită, deoarece poate produce hipertrofia foliculară a conjunctivei.

Demecariul *(demecarium bromide, tosmilen)*, un compus biscuaternar de amoniu înrudit cu neostigmina, este alt anticolinesterazic reversibil. Efectul de scădere a presiunii intraoculare este asemănător celui al fizostigminei. Se folosește în soluție 0,12—1% (obișnuit 0,25%), cîte 2 instilații/zi. Se poate administra timp îndelungat. Soluțiile concentrate pot provoca fenomene toxice sistemice de tip muscarinic.

Ecotiopatul *(ecothiopate iodide)* este un *compus organofosforic, anticolinesterazic ireversibil*. Are *efect de scădere a presiunii oculare intens și durabil* — se instalează în 15—30 minute și se menține 1—2 săptămîni. Este de ales în cazurile de glaucom cronic simplu, rezistent la pilocarpină și alte medicamente. Se folosește în soluție 0,03—0,25%, în aplicații locale, de 1—2 ori/zi.

Fizostigmina *(physostigmine)*, cunoscută și sub numele de *ezerină (eserine)*, alcaloid conținut în semințele de *Physostigma venenosum*, este un *anticolinesterazic cu acțiune reversibilă*. Aplicată local, în concentrație terapeutică, provoacă mioză și scăderea presiunii intraoculare în 10—30 minute, efectul menținîndu-se 24—48 ore; spasmul de acomodație este de durată mai scurtă. Se folosește în tratamentul glaucomului cronic sim-

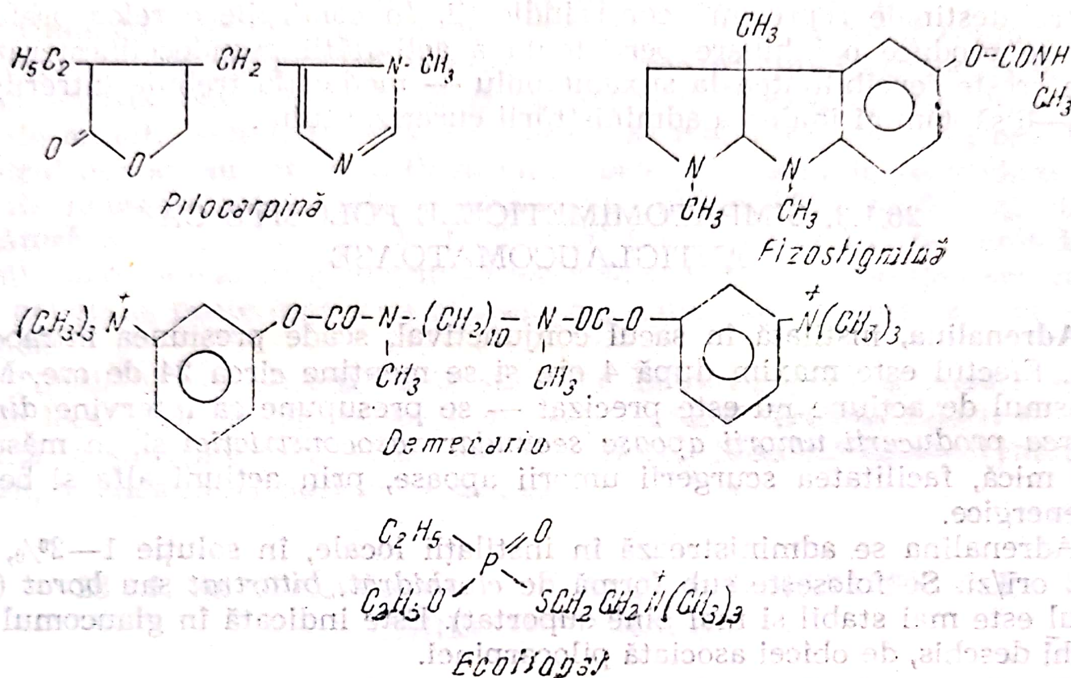


Fig. 86. — Structura chimică a unor parasimpatomimetice și anticolinesterazice folosite în tratamentul glaucomului.

plu, sub formă de *fizostigmină salicilică*, în soluție 0,25—1%, 4—8 instilații/zi. În glaucomul acut congestiv se poate asocia pilocarpinei.

Este uneori cauză de iritație locală (mai ales soluția apoasă, păstrată la lumină), iar la unii bolnavi provoacă dureri în regiunea sprîncenelor. Nu este avantajoasă în cură prelungită, deoarece poate produce hipertrofia foliculară a conjunctivei.

Demecariul *(demecarium bromide, tosmilen)*, un compus biscuaternar de amoniu înrudit cu neostigmina, este alt anticolinesterazic reversibil. Efectul de scădere a presiunii intraoculare este asemănător celui al fizostigminei. Se folosește în soluție 0,12—1% (obișnuit 0,25%), cîte 2 instilații/zi. Se poate administra timp îndelungat. Soluțiile concentrate pot provoca fenomene toxice sistemice de tip muscarinic.

Ecotiopatul *(ecothiopate iodide)* este un *compus organofosforic, anticolinesterazic ireversibil*. Are *efect de scădere a presiunii oculare intens și durabil* — se instalează în 15—30 minute și se menține 1—2 săptămîni. Este de ales în cazurile de glaucom cronic simplu, rezistent la pilocarpină și alte medicamente. Se folosește în soluție 0,03—0,25%, în aplicații locale, de 1—2 ori/zi.

Tratamentul îndelungat cu concentrații mari, aplicate frecvent, dezvoltă, îndeosebi la bătrîni, *o cataractă specifică*, cu opacități în cristalin, precedată de vacuole în corticala anterioară. Această reacție adversă, rară pentru pilocarpină și fizostigmină, este frecventă pentru anticolinesterazicele organofosforice. Absorbția ecotiopatului poate provoca *fenomene muscarinice nedorite:* colici abdominale, bronhospasm, bradicardie (se administrează atropină). Astmul bronșic, boala ulceroasă și afecțiunile spastice gastrointestinale reprezintă contraindicații. În condițiile curelor prelungite se produce o inhibare persistentă a activității pseudocolinesterazei, care crește sensibilitatea la suxametoniu — medicația trebuie întreruptă la 4—6 săptămîni înaintea administrării curarizantului.

26.1.3. SIMPATOMIMETICELE FOLOSITE CA ANTIGLAUCOMATOASE

Adrenalina, instilată în sacul conjunctival, scade presiunea intraoculară. Efectul este maxim după 4 ore și se menține circa 24 de ore. Mecanismul de acțiune nu este precizat — se presupune că intervine *diminuarea producerii umorii apoase secundar vasoconstricției* și, în măsură mai mică, facilitatea scurgerii umorii apoase, prin acțiuni alfa și beta-adrenergice.

Adrenalina se administrează în instilații locale, în soluție 1—2%, de 1—2 ori/zi. Se folosește sub formă de *clorhidrat, bitartrat* sau *borat* (ultimul este mai stabil și mai bine suportat). Este indicată în glaucomul cu unghi deschis, de obicei asociată pilocarpinei.

Ca efecte nedorite au fost semnalate dureri în regiunea sprîncenelor și a frunții. Utilizarea îndelungată poate determina *congestia conjunctivală* și apariția de puncte pigmentare melaninice în conjunctivă, chiar în cornee. Dozele mari pot fi cauză de efecte nedorite sistemice adrenergice: paloare, hipertensiune, aritmii, tremor. Este contraindicată în glaucomul cu unghi îngust (risc de creștere a presiunii intraoculare) și în prezența bolilor cardiovasculare.

Fenilefrina *(phenylephrine, neosynephrine),* în soluție 10%, este folosită ca o alternativă a adrenalinei în glaucom. Soluțiile mai diluate (1—2%) sînt utilizate limitat pentru acțiunea midriatică, în vederea examenului fundului de ochi și ca mijloc de profilaxie a sinechiei posterioare în uveită.

TABELUL LXIII

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL GLAUCOMULUI

Glaucom acut congestiv (tratamentul crizei): *fizostigmină salicilică* 1% + *pilocarpină nitrică* 4% (instilații frecvente), la care se asociază, ca medicație adjuvantă, *acetazolamidă* (i. v.), *manitol* (i. v.) sau *glicerol* (oral).

Glaucom cronic simplu: pilocarpină nitrică 0,5—4% (local), asociat eventual cu *adrenalină* 1—2% (local); în caz de rezistență se recurge la *acetazolamidă* (oral), *fizostigmină salicilică* 0,25—1%, *demecariu bromură* 0,12—1% sau, în cazurile severe, *ecotiopat iodură* 0,03—0,25% (local); ca alternativă, *timolol maleat* 0,25—0,50% (local).

26.1.4. BLOCANTELE BETA-ADRENERGICE FOLOSITE CA ANTIGLAUCOMATOASE

Blocantele beta-adrenergice, administrate local sau sistemic, provoacă scăderea presiunii intraoculare, care se menţine cîteva ore şi are valori similare celei produse de pilocarpină. Mecanismul de acţiune nu este cunoscut — se presupune o scădere a producerii umorii apoase.

Timololul *(timolol, timoptic, timoptol)*, instilat în sacul conjunctival în concentraţie terapeutică, provoacă scăderea presiunii intraoculare,. atît cînd aceasta este normală, cît şi în glaucom. Efectul începe după circa 20 de minute, este maxim la 1—2 ore şi se menţine pînă la 24 ore. Diametrul pupilei nu este modificat, nu se produce spasm de acomodare.

Se foloseşte sub formă de *maleat*, în soluţie 0,25 sau 0,50%, cîte o picătură în ochiul bolnav, de 1—2 ori/zi (se recomandă doza minimă activă). Este indicat în glaucomul cronic simplu şi în glaucomul secundar. La nevoie se poate asocia cu pilocarpină, anticolinesterazice sau acetazolamidă.

Timololul este obişnuit bine suportat. Bolnavii se plîng uneori de iritaţie locală, lacrimaţie, senzaţie de ceaţă, cefalee. Trebuie folosit cu prudenţă în situaţiile care contraindică medicaţia blocantă beta-adrenergică: astm, bradicardie, insuficienţă cardiacă.

26.1.5. ACETAZOLAMIDA ŞI ALTE INHIBITOARE ALE CARBOANHIDRAZEI

Acetazolamida *(acetazolamida, diamox, ederen)* este o sulfamidă heterociclică cu acţiune diuretică slabă, repede autolimitată, care se datoreşte inhibării carboanhidrazei. Administrată pe cale generală provoacă scăderea presiunii intraoculare. Efectul se instalează după 20—90 minute de la administrarea orală, este maxim la 3—5 ore şi durează 4—8 ore. Medicamentul *micşorează secreţia umorii apoase*, ca urmare a *inhibării carboanhidrazei;* acţiunea este independentă de echilibrul acidobazic.

Acetazolamida se asociază pilocarpinei, atunci cînd aceasta nu reuşeşte să controleze presiunea intraoculară la bolnavii cu glaucom cronic simplu. Se administrează oral, în doze de 125 mg la fiecare 12 ore, pînă la 250 mg la fiecare 4 ore, în funcţie de situaţie. Poate fi utilă şi în glaucomul acut congestiv, unde se injectează intravenos lent 0,5—1 g în 10 ml apă distilată.

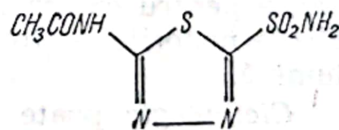


Fig. 87. — Structura chimică a acetazolamidei.

Dozele mari pot fi cauză de tulburări digestive, nervozitate, tremor, depresie, ataxie — se reduce doza sau se opreşte temporar medicaţia. Tratamentul trebuie efectuat sub controlul funcţiei hepatice, renale şi a formulei sanguine. Utilizarea la diabetici şi în prezenţa acidozei impune prudenţă. Este contraindicată la bolnavii cu insuficienţă hepatică, insuficienţă renală sau insuficienţă suprarenală severă, ca şi la cei cu alergie la sulfamide.

Diclofenamida *(diclofenamide)* este alt inhibitor de carboanhidrază folosit în tratamentul glaucomului.

26.1.6. AGENȚII HIPEROSMOTICI

Această grupă de antiglaucomatoase cuprinde medicamente care, administrate în cantități mari pe cale generală, cresc osmolaritatea plasmei, determinînd *extragerea apei din umoarea apoasă*, cu scăderea presiunii intraoculare. Sînt folosiți ca medicație adjuvantă în glaucomul acut congestiv, ca și pre- și postoperator, în intervențiile oftalmologice. Pot fi de asemenea utili pentru scăderea presiunii și volumului lichidului cefalorahidian și a masei cerebrale, înaintea operațiilor pe creier. Aceeași acțiune osmotică este avantajoasă, în anumite situații, în scop diuretic.

Manitolul *(mannitol)* se utilizează în soluție 10% sau 20%. Doza utilă este de 1,5—2 g manitol/kg, introduși în decurs de 30—60 minute. Este indicat în criza de glaucom acut congestiv, pentru realizarea deshidratării intraoculare. Ca reacții adverse poate provoca greață, vomă, sete, cefalee, amețeli, febră și frisoane, dureri precordiale. Este contraindicat în prezența edemului și congestiei pulmonare, insuficienței cardiace, sîngerărilor intracraniene.

Glicerolul sau *glicerina* se administrează oral, în soluție 50% (în suc de fructe), 0,7—1,5 ml/kg. Poate fi cauză de cefalee, sete, greață.

26.2. MIDRIATICELE ȘI CICLOPLEGICELE

Parasimpatoliticele provoacă midriază, cicloplegie (sau paralizia acomodației) și, în anumite condiții, cresc presiunea intraoculară.

Midriaza și cicloplegia se datoresc împiedicării controlului colinergic excitomotor la nivelul mușchiului circular al irisului, respectiv al mușchiului ciliar. Aceste efecte sînt evidente în cazul aplicării locale și relativ slabe pentru dozele obișnuite administrate sistemic. Midriaza apare începînd de la doze mai mici decît cele care produc cicloplegia. Pilocarpina și anticolinesterazicele antagonizează specific ambele efecte.

Midriaza este indicată pentru *examenul fundului de ochi.* Este indispensabilă în *tratamentul uveitelor,* în vederea desfacerii sau prevenirii aderențelor dintre iris și cristalin, care pot complica irita acută, iridociclita sau keratita. De asemenea este utilă în vederea intervenției chirurgicale pentru cataractă. Cînd este prelungită, midriaza poate fi cauză de efecte nedorite — fotofobie, cefalee — datorită împiedicării adaptării la lumină.

Cicloplegia poate fi utilă terapeutic în *iridociclită* și *coroidită.* Este uneori indicată după intervenția pentru cataractă. De asemenea, prin aplatizarea cristalinului, permite *măsurarea* precisă a *erorilor de refracție,* în cadrul diagnosticului oftalmologic. Ca o consecință nedorită, cicloplegia tulbură vederea de aproape, cristalinul fiind focalizat pentru depărtare.

Parasimpatoliticele, aplicate local sau administrate sistemic, cresc presiunea intraoculară la bolnavii cu glaucom. Ca mecanism, acest efect se datorește îngreunării scurgerii umorii apoase, atribuită închiderii unghiului iridocorneean de către baza irisului (secundar midriazei) și micșorării orificiilor trabeculului din fundul acestui unghi (secundar relaxării muș-

chiului ciliar). Fenomenul este *periculos în glaucomul cu unghi îngust*, putînd fi cauză de orbire — parasimpatoliticele sînt strict contraindicate.

Absorbția parasimpatoliticelor instilate în sacul conjunctival este obișnuit lipsită de importanță. Totuși, dozele mari pot fi cauză de fenomene nedorite atropinice sistemice. Riscul acestora este minim dacă se apasă cîteva minute pe cantul intern al ochiului, în vederea împiedicării scurgerii prin canalul nazolacrimal, respectiv a micșorării suprafeței de absorbție.

Atropina, sub formă de *sulfat*, în soluție 1%, o picătură instilată în sacul conjunctival, provoacă midriază și cicloplegie marcate. Midriaza este maximă după 30—40 de minute și se menține pînă la 7—12 zile; cicloplegia este maximă după 1—3 ore și se menține 7—14 zile. Doza obișnuită orală (0,5 mg) nu modifică practic dimensiunea pupilei și nu relaxează mușchiul ciliar. Alcaloidul crește mult presiunea umorii apoase în glaucomul cu unghi închis, atît cînd este administrat topic, cît și sistemic.

Atropina este de *ales în tratamentul iritei, iridociclitei* și *keratitei*, unde *efectul durabil* este avantajos. Pentru aceste indicații sînt necesare 2—3 instilații/zi. De asemenea este avantajoasă pentru *diagnosticul viciilor de refracție*, mai ales *la copii*, unde tonusul mare al mușchiului ciliar necesită o acțiune cicloplegică intensă. Folosirea pentru examenul fundului de ochi nu este potrivită, deoarece efectul de lungă durată provoacă supărări — fotofobie, cefalee, tulburări de vedere — nejustificate de o manoperă diagnostică care durează cîteva minute.

Atropina, instilată timp îndelungat, provoacă uneori iritație conjunctivală și edem al pleoapelor, care pot fi combătute printr-un antihistaminic. Uneori se instalează o *conjunctivită cronică*, care impune schimbarea medicamentului (de exemplu cu scopolamina).

Scopolamina sau *l-hioscina* are efecte asemănătoare atropinei. Midriaza și cicloplegia se instalează ceva mai rapid și se mențin, prima 3—7 zile, cea de-a doua 5—7 zile. Scopolamina se folosește sub formă de *bromhidrat*, în soluție 0,5%, avînd aceleași indicații ca atropina.

Homatropina are efecte oculare de durată mai scurtă decît atropina. Midriaza și cicloplegia, maxime după 30—60 de minute, dispar după 24 de

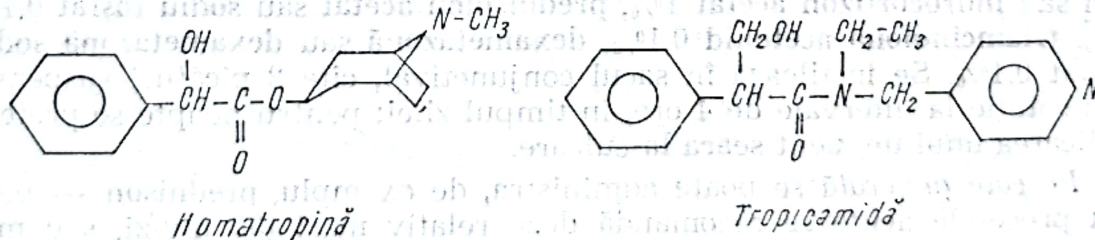


Fig. 88. — Structura chimică a homatropinei și tropicamidei.

ore sau ceva mai mult. Se folosește sub formă de *bromhidrat*, în soluție 1%. Este indicată pentru *examenul fundului de ochi* și pentru diagnosticul viciilor de refracție (cicloplegia nu este însă suficientă la copii).

Tropicamida *(tropicamide, mydriacyl, mydriaticum, mydrin)* are de asemenea efecte oculare de *scurtă durată*. Atît midriaza cît și cicloplegia

sînt maxime după 30 de minute și se mențin circa 6 ore, sau mai puțin. Se folosește în soluție 0,5—1%, fiind de ales pentru examenul fundului de ochi, pentru skiascopie, ca și înaintea intervențiilor pentru cataractă.

26.3. MEDICAȚIA CORTIZONICĂ ÎN OFTALMOLOGIE

Cortizonii sau glucocorticoizii se folosesc în oftalmologie pentru *efectul antiinflamator*. Ei împiedică procesul exsudativ, micșorează infiltrația celulară, reduc dilatația capilară și inhibă proliferarea. Efectul antiinflamator poate fi cuantificat în condiții clinice prin pahimetrie, adică prin măsurarea grosimii corneei — după intervenția pentru cataractă sau glaucom, de exemplu, medicația cortizonică permite revenirea la grosimea normală a corneei într-un timp de 3 ori mai scurt decît la martori.

Glucocorticoizii sînt utilizați în diferite afecțiuni inflamatorii și alergice ale ochiului. Prin eficacitatea remarcabilă au modificat prognosticul unor boli oculare severe, *îndeosebi al uveitelor* și au micșorat considerabil riscul pierderii vederii. Sînt indicați în: blefarite și conjunctivite alergice, keratite parenchimatoase și tulburări trofice ale corneei, zona oftalmică, irite și iridociclite, sclerite și episclerite, corioretinite, inflamația camerei anterioare, uveită posterioară difuză și coroidită, nevrită optică, oftalmie simpatică. Cîteva afecțiuni ale segmentului anterior, care asociază inflamația și infecția, justifică utilizarea de asociații glucocorticoizi-antibiotice: blefarită marginală cu etiologie stafilococică sau mixtă, blefaroconjunctivită infecțioasă, ulcere corneene marginale, traumatisme chirurgicale, arsuri corneene chimice și termice.

Administrarea se face topic pentru boli ale părții externe și ale segmentului anterior al ochiului; instilarea în fundul de sac conjunctival realizează concentrații active în umoarea apoasă. Uneori sînt necesare injecții subconjunctivale și în capsula Tenon. În bolile segmentului posterior și în afecțiunile inflamatorii grave ale ochiului administrarea se face pe cale generală. Injecțiile retrobulbare pot fi folosite atunci cînd administrarea sistemică trebuie evitată.

Preparatele topice oftalmologice constau în suspensii, soluții (pentru esterii sodiu fosfat, solubili în apă) sau unguente, conținînd: **hidrocortizon** sau **hidrocortizon acetat** 1%, **prednisolon acetat** sau **sodiu fosfat** 0,1—1%, **triamcinolonă acetonid** 0,1%, **dexametazonă** sau **dexametazonă sodiu fosfat** 0,1%. Se instilează în sacul conjunctival, cîte 2 picături suspensie sau soluție la intervale de 4 ore, în timpul zilei; pentru noapte se preferă aplicarea unui unguent seara la culcare.

Pe cale generală se poate administra, de exemplu, **prednison** — pentru procesele acute se recomandă doze relativ mari (30 mg/zi, sau mai mult) timp de 2 săptămîni, după care doza se reduce treptat, pînă la suprimare.

Administrarea topică a preparatelor cortizonice poate fi cauză de reacții adverse, uneori însemnate. Glucocorticoizii pot *masca progresul infecțiilor;* cînd sînt asociați cu antibiotice dau uneori impresia rezolvării infecției (cînd în realitate este liniștită numai inflamația). *Keratita herpetică* constituie o *contraindicație,* deoarece cortizonii favorizează dezvoltarea infecției virotice și pot fi, indirect, cauză de opacifiere a corneei.

Glucocorticoizii, administraţi topic, provoacă la circa 1/3 din oameni *creşterea presiunii intraoculare*. Se produce îngreunarea scurgerii umorii apoase, datorită îngustării ochiurilor reţelei trabeculare din unghiul iridocorneean, prin acumularea de mucopolizaharide. După o perioadă ce depăşeşte 3 săptămîni de tratament local, se poate dezvolta un *glaucom cortizonic*. În condiţiile administrării sistemice glaucomul poate apare după luni sau ani de tratament. Creşterea presiunii intraoculare se produce pe un anumit teren, determinat genetic şi este mai frecventă la persoanele cu miopie mare şi la diabetici. Glaucomul cortizonic este de tip cronic simplu (cu unghi larg) şi determină, deseori, deficite de cîmp vizual. Este de regulă reversibil la oprirea tratamentului (rareori persistă, mai ales dacă tratamentul a fost foarte îndelungat). Pentru prevenirea acestei reacţii adverse se recomandă monitorizarea presiunii intraoculare, atunci cînd se fac instilaţii cu glucocorticoizi pe o perioadă care depăşeşte 2 săptămîni. Cînd este posibil cortizonii trebuie evitaţi la bolnavii cu glaucom cronic simplu, deoarece pot determina rezistenţa bolii la tratament; în această situaţie pot fi folosiţi steroizi care nu cresc presiunea intraoculară, cum sînt **medrisonul** *(medrysone)* şi **fluorometolona** *(fluorometholone)*.

Administrarea sistemică de glucocorticoizi, timp de 1 an sau mai mult, provoacă uneori o *cataractă* subcapsulară posterioară, de obicei ireversibilă. Această reacţie adversă, mai frecventă la copii şi la bolnavii cu poliartrită reumatoidă, impune controlul oftalmologic periodic pentru tratamentul îndelungat.

26.4. ANTIBIOTICELE ŞI CHIMIOTERAPICELE FOLOSITE ÎN OFTALMOLOGIE

Antibioticele şi chimioterapicele folosite în oftalmologie au ameliorat mult evoluţia infecţiilor oculare şi au redus considerabil cazurile de orbire de cauză infecţioasă. Ele pot fi administrate local sau pe cale generală. În infecţiile bacteriene acute ale conjunctivei se fac aplicaţii topice frecvente, la fiecare oră (în timpul zilei), în primele 2—3 zile. În infecţiile corneene antibioticele se administrează local, uneori sistemic; la nevoie se pot injecta subconjunctival pentru a realiza concentraţii superioare. În cazul infecţiilor intraoculare este necesară administrarea pe cale generală, folosind doze mari, deoarece pătrunderea prin bariera hematooculară este limitată.

Alegerea antibioticului trebuie făcută în funcţie de germenele infectant şi sensibilitatea lui, dar identificarea din prelevările de la nivelul conjunctivei sau în umoarea apoasă nu este întotdeauna practicabilă. Infecţiile externe ale ochiului sînt provocate, de regulă, de stafilococ, pneumococ şi pseudomonas (în ordinea descrescîndă a frecvenţei).

Deoarece administrarea topică favorizează sensibilizarea (alergică), fenomen important mai ales pentru penicilină şi permite *dezvoltarea rezistenţei microbiene,* se apreciază că antibioticele majore, esenţiale pentru tratamentul infecţiilor generale, nu trebuie aplicate local. Se preferă pentru uz topic antibioticele care obişnuit nu sînt folosite sistemic: **neomicină** (0,5%), **polimixină B** (0,1—1%), **bacitracin** (5 000 u.i./10 ml).

În cazul sulfonamidelor antibacteriene trebuie avută în vedere eficacitatea slabă a acestora în prezența puroiului, riscul dezvoltării rezistenței microbiene, ca și cel al sensibilizării organismului. Acestea limitează utilitatea sulfonamidelor administrate topic.

În condițiile administrării sistemice este necesară cunoașterea penetrabilității endoculare a diferitelor antibiotice, folosindu-le de preferință pe cele care ajung în concentrații mari în ochi. **Ampicilina, cefalosporinele, cloramfenicolul** pătrund relativ bine; **penicilina G, eritromicina, lincomicina, aminoglicozidele** și **polimixinele** au o penetrabilitate medie; oxacilina, novobiocina și tetraciclinele realizează concentrații mici în ochi.

Idoxuridina *(idoxuridine, dendrid)* este un chimioterapic eficace în *keratita herpetică acută*. Se administrează topic în soluție 0,1%, cîte o picătură la fiecare oră ziua și la 2 ore noaptea, apoi la intervale duble, cînd s-a produs ameliorarea clinică. Se poate folosi și sub formă de unguent 0,5%, aplicat la intervale de 4 ore (cu excepția nopții). Beneficiul terapeutic este superior cînd tratamentul se face în faza de început, cînd infecția este limitată la epiteliu și este mai slab, atunci cînd a fost cuprinsă și stroma. Ca efecte nedorite s-au semnalat iritație și edem al conjunctivei și pleoapelor, fotofobie.

Vidarabina *(vidarabine)*, în unguent 3%, are eficacitate similară în keratita herpetică, dar este mai puțin iritant.

26.5. ANTISEPTICELE FOLOSITE ÎN OFTALMOLOGIE

Antisepticele se utilizează în oftalmologie pentru tratamentul unor infecții ale suprafeței anterioare a ochiului și în scop prezervativ, în formele farmaceutice pentru administrare topică.

Sulfatul de zinc, în soluție 0,25%, are proprietăți astringente și antiseptice. Este eficace îndeosebi în conjunctivita cu bacil Morax-Axenfeld; combate inflamația cronică a corneei în conjunctivite.

Azotatul de argint, antiseptic și astringent, instilat în sacul conjunctival în soluție 1%, se folosește pentru profilaxia oftalmiei gonococice la nou-născut.

Compușii organomercuriali au proprietăți bacteriostatice și nu sînt practic iritanți. Eficacitatea este limitată, *in vivo,* de penetrabilitatea redusă și de fixarea mercurului de către țesuturi. În oftalmologie se folosesc: *merbrominul (merbromin, mercurochrome), tiomersalul (thiomersal), nitratul fenilmercuric (phenylmercuric nitrate), boratul fenilmercuric (phenylmercuric borate)* în soluții 0,01—0,5%. Ultimul intră în compoziția picăturilor pentru ochi oficinale (F.R. IX), ca prezervativ. Picăturile oculare conținînd compuși organomercuriali nu trebuie aplicate continuu timp îndelungat (ani), deoarece mercurul, depozitat intraocular, poate determina dezvoltarea cataractei. *Unguentul cu oxid galben de mercur* are proprietăți antiseptice, dar este iritant.

Acidul boric și **boraxul** *(borat de sodiu)* au acțiune antiseptică slabă. Se folosesc în scop conservant și ca tampon în soluțiile oftalmice. Potențialul toxic este mare, dar fenomenele toxice sînt neobișnuite în condițiile folosirii topice la nivelul ochiului. Concentrația nu trebuie să depășească 5%.

CÎTEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEŞTI

Colir cu sulfacetamidă — *soluţie oftalmică* apoasă conţinînd sulfacetamidă sodică 10% (flacon cu 10 ml).

Ederen — *comprimate* conţinînd acetazolamidă 250 mg (cutie cu 20 bucăţi).

Manitol — *soluţie* apoasă perfuzabilă conţinînd manitol 10% (pungi de PVC cu 250 ml şi 500 ml).

Unguent cu pilocarpină nitrică — conţinînd pilocarpină nitrică 2% (tub cu 6 g).

Unguent oftalmic cu kanamicină — conţinînd kanamicină sulfat 1% (tub cu 10 g).

Unguent oftalmic cu kanamicină şi hidrocortizon — conţinînd kanamicină sulfat 0,5% şi hidrocortizon 1% (tub cu 6 g).

Unguent oftalmic cu oxid galben de mercur — conţinînd oxid galben de mercur 2% (tub cu 6 g).

Unguent oftalmic cu triamcinolon şi neomicină — conţinînd triamcinolonă acetonid 0,1% şi neomicină sulfat 1% (tub cu 6 g).

PREPARATE OFICINALE ROMÂNEŞTI (F.R. IX.)

Picături pentru ochi cu azotat de argint 1%.
Picături pentru ochi cu suflat de atropină 1%.
Picături pentru ochi cu cloramfenicol 0,5%.
Picături pentru ochi cu pilocarpină 2%.
Picături pentru ochi cu sulfat de zinc 0,25%.

BIBLIOGRAFIE

ABEL R., LEOPOLD I. H. — Ocular diseases, in Drug treatment, Avery G. S. (red.), Adis Press, Sydney, 1978; ABRAMSON D. H., COLEMAN D. J., FORBES M., FRANZEN L. A. — Pilocarpine, *Arch. Ophtal.*, 1972, *82*, p. 615; BENSON H. — Permeability of the corneea to topically applied drugs, *Arch. Ophtal.*, 1974, 91, 313; CALUGARU M. — Patogenia hipertensiunii intraoculare în glaucomul steroid, *Oftalmologia*, 1975, 4, p. 313; DEMAILLY P. H., HAMARD H., LUTON J. P. — Oeil et cortisone, Ed. Masson, Paris, 1975; DEMAILLY P. H., LEHNER M. A., DUPERRE J. — Un nouveau beta-bloquant dans le traitement du glaucome chronique, le maleat de timolol, *Bull. Soc. Ophtal.*, 1976, 76, p. 801; HAMARD H., DOUAREC J. C. — Ophtalmopharmacologie, în Pharmacologie clinique, red., Giroud J. P. (red.), vol. 2, p. 2 066—2 084, Exp. Sci. Française, Paris, 1980; HAVENER W. H. — Ocular pharmacology, ed. a IV-a, Ed. Mosby, St. Louis, 1978; KATZ I. — Beta-blockers and the eye, *Ann. Ophtal.*, 1978, *10*, p. 847; MIHAIL S. — Progrese terapeutice în glaucom în ultimii 30 de ani, *Oftalmologia*, 1975, 2, p. 89; PĂCURARU I., POP R. — Actualităţi în terapeutica glaucomului, *Oftalmologia*, 1974, 4, p. 295; POP D. POPA DOINA, SĂLCUDEANU V. — Indicaţiile şi eficienţa 5-iodo-2-dezoxiuridinei în tratamentul keratitei herpetice, *Rev. Med. (Tg. Mureş)*, 1973, 19, 2, 70; SCHMIDT G., BUCIUMAN O., BAY E. — Cataracta cortizonică, *Oftalmologia*, 1975, 2, 155; TASSY A. — Medicaments oculaires locaux, Luneau et Coffignon, Paris, 1973; WATSON P. G. (red.) — Glaucoma, *Brit. J. Ophtal.*, 1972, 56, p. 145—318.

27. MEDICAŢIA DERMATOLOGICĂ

Bolile dermatologice pot fi tratate prin medicamente aplicate local, pe suprafaţa pielii, sau administrate pe cale generală.

Pielea pretează îndeosebi la *tratamentul topic*. Medicamentele aplicate pe piele pot *rămîne la nivelul epidermului*, pot *pătrunde percutan*, ajungînd în derm, sau *transcutan*, fiind preluate de microcirculaţia dermică şi absorbindu-se. Pătrunderea pielii este un factor pozitiv întrucît permite substanţelor active să ajungă în locurile unde este necesar să acţioneze. Preluarea medicamentelor de către circulaţia dermică poate avea însă consecinţe nedorite, fiind cauză de reacţii adverse sistemice (de exemplu în cazul glucocorticoizilor, acidului salicilic, hexaclorofenului). Există şi posibilitatea realizării de beneficii terapeutice sistemice, în condiţiile folosirii căii cutanate (pentru unii steroizi hormonali, pentru nitraţii organici).

Funcţia pielii, de a izola organismul de mediul exterior, se datoreşte, în primul rînd, stratului cornos. Acesta reprezintă o barieră în calea pătrunderii medicamentelor. Totuşi el nu este total impermeabil, putînd fi traversat de multe substanţe lipo- şi hidrosolubile, chiar dacă în cantităţi foarte mici. Traversarea stratului cornos este un fenomen pasiv, care se conformează principiilor difuziunii. Ea este direct proporţională cu coeficientul de partiţie a medicamentului (între stratul cornos şi excipienţii formei farmaceutice folosite), cu constanta de difuziune, cu concentraţia medicamentului şi invers proporţională cu grosimea stratului cornos. Trecerea prin anexele epidermice (foliculii piloşi, porii sudorali) este în general minoră; ea intervine mai ales în primele minute după aplicare şi poate fi semnificativă pentru moleculele polare sau voluminoase, care nu pot trece prin stratul cornos.

O serie de *factori influenţează pătrunderea* percutană şi transcutană. Pielea copilului mic este mai permeabilă, dar factorul principal, care favorizează trecerea de cantităţi comparativ mari de medicament în circulaţie la copil, este importanţa suprafeţei pielii în raport cu greutatea corporală. Capacitatea de pătrundere variază şi cu diferitele regiuni ale pielii — ea este mare, de exemplu, în zonele de flexiune, unde grosimea stratului cornos şi conţinutul în grăsimi al filmului hidrolipidic de supra-

fată sînt mici. Hidratarea stratului cornos permite creşterea permeabilităţii sale de 4—5 ori. Vascularizaţia dermului, mărirea circulaţiei locale prin fricţie, căldură, ocluzia suprafeţei pielii, uşurează pătrunderea transcutanată. Integritatea pielii este indispensabilă pentru funcţia de barieră — leziunile stratului cornos, de exemplu în eczeme, ca şi stratul cornos imatur, incomplet keratinizat, determină creşterea marcată a permeabilităţii cutanate. Formele farmaceutice dermatologice pot interveni în mod esenţial în procesul de pătrundere a pielii, determinînd modificarea filmului hidrolipidic de suprafaţă, hidratarea stratului cornos, ocluzia suprafeţei şi congestia etc.

Administrarea *pe cale generală* a unor medicamente, în scopul tratării bolilor dermatologice, poate fi necesară atunci cînd acestea sînt secundare sau în legătură cu boli interne, ca şi în anumite situaţii cînd administrarea topică nu este eficace — de exemplu glucocorticoizii sau metotrexatul în anumite forme severe de psoriazis.

Tratamentul dermatologic are, în parte, un caracter empiric, datorită atît necunoaşterii etiopatogeniei multora dintre bolile de piele, cît şi a informaţiilor insuficiente privind mecanismul de acţiune a multor medicamente folosite în dermatologie. În unele cazuri este posibil tratamentul specific, etiologic — de exemplu prin antibiotice, chimioterapice, dezinfectante. În alergiile cutanate de tip anafilactic sînt eficace antihistaminicele, care intervin patogenic. Glucocorticoizii, medicamente majore în dermatologie, acţionează simptomatic, atenuînd inflamaţia. De multe ori însă eficacitatea medicaţiei dermatologice este numai un fapt de observaţie, incomplet sau deloc fundamentat ştiinţific; aceasta se evidenţiază prin însăşi denumirile unor grupe de medicamente dermatologice ca „antiseboreice“, „antipsoriazice“ etc.

27.1. FORMELE FARMACEUTICE DERMATOLOGICE

Formele farmaceutice dermatologice constituie modalităţile de administrare topică a majorităţii substanţelor active folosite în bolile de piele. Ele sînt importante însă şi ca atare, prin modificările favorabile sau defavorabile produse la nivelul pielii, putînd modifica comportarea substanţelor medicamentoase, determinînd beneficii terapeutice sau provocînd reacţii adverse. Principalele forme farmaceutice dermatologice sînt unguentele — pomezi, creme şi paste, pudrele şi loţiunile.

Unguentele sînt definite de farmacopee (F.R.IX) ca preparate farmaceutice de consistenţă moale, destinate aplicării pe piele (sau mucoase), în scop terapeutic sau de protecţie. Sînt constituite prin excipienţi sau baze pentru unguente şi pot conţine substanţe medicamentoase. Din punct de vedere fizico-chimic unguentele sînt geluri plastice aderente. Bazele de unguent sînt liposolubile (hidrofobe) sau hidrosolubile (hidrofile). Medicamentele sînt dispersate molecular sau mecanic în bazele de unguent, realizînd soluţii, emulsii sau suspensii. *Unguentele-soluţii* sînt denumite *pomezi* sau *unguente propriu-zise*. *Unguentele-suspensii* care conţin pulberi peste 25% sînt denumite *paste*. *Unguentele-emulsii* care conţin apă peste 10% sînt denumite *creme*.

Bazele de unguent liposolubile sînt grăsimi animale (axungie, seu, ceară, cetaceu, grăsimi animale hidrogenate etc.), uleiuri vegetale (ulei

de floarea soarelui, sesam, arahide, măsline, ricin, cocos etc.) sau hidrocarburi (vaselină, parafină lichidă, parafină solidă etc.). Grăsimile naturale sînt actualmente mai puţin utilizate, deoarece se alterează cu uşurinţă, comparativ cu vaselina sau parafina, mai stabile. *Pomezile*, care conţin baze liposolubile, formează un strat protector subţire pe suprafaţa pielii, cedînd lent medicamentul. Ele au efect emolient, ocluziv şi congestiv, fiind potrivite în dermatozele cronice sau subacute, pentru pielea uscată şi scuamoasă. Nu se aplică pe leziuni congestive, exsudative şi în general în situaţiile acute.

Un tip particular de baze liposolubile sînt cele de *tip emulsie*, constituite dintr-o bază grasă, una apoasă şi emulgatori. Ele realizează emulsii de apă în ulei (A/U) sau de ulei în apă (U/A). Lanolina (datorită conţinutului în steroli are o capacitate mare de emulsionare a apei), alcoolii de lînă, alcoolul cetilstearilic, esterii acizilor graşi cu sorbitanul (cunoscuţi sub denumirea de *spanuri*) servesc la prepararea bazelor emulsii de tip A/U. Pentru emulsiile U/A se folosesc emulgatori ionici — cum sînt ricinoleatul de sodiu, stearina, laurilsulfatul de sodiu, cetilsulfatul de sodiu, cerurile emulgatoare, ca şi emulgatori neionici — de felul *tween*-urilor (eter-esteri de polietilenglicol cu acizi graşi superiori). Lanolina şi alcoolii del înă au dezavantajul că determină, relativ frecvent, sensibilitate de contact. Emulgatorii ionici sînt incompatibili cu o serie de substanţe, îndeosebi cu electroliţi şi compuşi metalici, faţă de care emulgatorii neionici sînt insensibili. Farmacopeea Română prevede un *unguent emulgator*, format din alcool cetilstearilic, parafină lichidă şi vaselină şi un *unguent emulgator hidratat*, care conţine, în plus, apă (cu adaos de conservant). Unguentele emulsii sau *cremele*, care conţin baze liposolubile, favorizează pătrunderea medicamentelor în piele, amestecîndu-se cu grăsimile de pe suprafaţă şi emulsionîndu-le, înmuind epidermul prin apa conţinută. Ele sînt în general bine suportate, au efect emolient, sînt răcoritoare (prin evaporarea apei) şi se spală cu uşurinţă (mai ales emulsiile de tip U/A). Sînt avantajoase în dermite pruriginoase fără exsudaţie, în ultima fază a eczemei şi pentru îngrijirea tenului. Pot fi aplicate şi în dermatozele subacute, chiar acute.

Bazele de unguent hidrosolubile constau în excipienţi miscibili cu apa, cu care formează geluri coloidale. Dintre aceştia sînt polietilenglicolii *(macrogoli, carbowax-uri)* şi o serie de coloizi hidrofili naturali sau sintetici — amidon, pectine, alginaţi, metilceluloză şi carboximetilceluloză, alcool polivinilic, bentonite (argile constituite din silicaţi hidrataţi de aluminiu). Polietilenglicolul prezintă o serie de incompatibilităţi. Macromoleculele organice, mai ales amidonurile, sînt relativ instabile şi se pot infecta cu uşurinţă. Unguentele preparate cu aceste baze sînt hidrofile, bine suportate de piele, favorizează pătrunderea medicamentelor şi se spală cu uşurinţă.

O categorie aparte de baze de unguente sînt cele cu *silicone*. Acestea formează pe suprafaţa pielii o peliculă cu proprietăţi hidrofobe şi protectoare faţă de diferite substanţe hidrosolubile nocive.

Unguentele-suspensii sau *pastele*, care cuprind cantităţi relativ mari de pulberi — talc, oxid de zinc etc. — au efect protector sicativ, calmant. Se aplică în zonele lichenificate sau pe leziunile uşor zemuinde.

Pudrele medicamentoase sau *pulberile pentru uz extern* folosesc ca excipienți talcul, oxidul de zinc, caolinul, carbonatul de calciu și de magneziu, amidonurile. Ele au efect protector, ușurează alunecarea și micșorează frecarea — aplicarea este avantajoasă în zonele de flexie. De asemenea usucă secrețiile și au acțiune calmantă în procesele inflamatorii fără exsudație.

Loțiunile sînt soluții pentru uz extern, care servesc la umezirea sau spălarea pielii. Ele conțin diferite substanțe medicamentoase — de exemplu antiseptice, astringente, antipruriginoase, antiseboreice. Ca vehicul se folosesc apa, alcoolul diluat, glicerolul etc. Loțiunile au efecte calmante, răcoritoare, sicative. Unele loțiuni pot fi aplicate pe suprafețele inflamate acut, zemuinde — de exemplu *soluția Burow*, care conține acetotartrat de aluminiu; sînt de ales în dermitele seboreice ale feței și pielii capului; de asemenea sînt potrivite pentru zonele de flexie.

27.2. ANTISEPTICELE, ANTIBIOTICELE ȘI CHIMIOTERAPICELE, ANTIFUNGICELE, ECTOPARAZITICIDELE

27.2.1. ANTISEPTICELE

Antisepticele folosite în procesele infecțioase cutanate trebuie să aibă acțiune blîndă, fiind cît mai puțin agresive față de piele, față de celulele tinere, de reparație. Ele se folosesc, de cele mai multe ori, sub formă de soluții apoase — loțiuni antiseptice.

Sulfatul de zinc are proprietăți astringente și slab antiseptice. Intră în compoziția *soluției Dalibour* (conține sulfat de zinc 0,1% și sulfat de cupru 0,1% în apă).

Hipocloritul de sodiu eliberează lent acid hipocloros, cu proprietăți bactericide. Se folosește sub formă de soluție diluată — cunoscută sub denumirea de *soluție Dakin modificată* (conține hipoclorit de sodiu circa 0,5%) sau *soluție Labarraque*. Tratamentul abuziv poate fi cauză de iritație locală.

Iodul este un germicid cu acțiune rapidă și intensă. Se utilizează în dermatologie, de preferință sub formă de *povidon-iod (povidone-iodine, betadine)*, un complex labil de iod și polivinilpirolidonă, care eliberează lent halogenul și îi favorizează pătrunderea în piele, limitîndu-i în același timp toxicitatea tisulară. Concentrațiile recomandate sînt de 2—10% povidon-iod în apă (conținutul în iod este de 10 ori mai mic).

Cristalvioletul, cunoscut și sub denumirile de *violet de gențiana* sau *metil violet,* un colorant derivat de trifenilmetan, este un antiseptic activ față de bacteriile gram-pozitiv și unele ciuperci. Se administrează în soluție 0,02—1%. Are dezavantajul de a colora pielea. Nu trebuie aplicat pe țesuturile de granulație și pe leziunile ulcerative la nivelul feței, deoarece poate fi cauză de pigmentație permanentă.

Hexaclorofenul *(hexaclorophene)*, un bisfenol care poartă 6 atomi de clor, acționează bacteriostatic îndeosebi față de germenii gram-pozitiv. Spălarea pielii cu săpun sau emulsii detergente conținînd hexaclorofen 0,25—3%, reduce populația bacteriană a pielii, eficacitatea fiind propor-

țională cu concentrația. Efectul se dezvoltă relativ lent (în comparație cu povidon-iodul), dar este mai durabil. Administrarea zilnică asigură o eficacitate constantă, scăzînd incidența și gravitatea infecțiilor pielii cu piogeni. Există însă și posibilitatea creșterii frecvenței infecțiilor cu germeni gram-negativ și Candida.

Utilizarea abuzivă — aplicații zilnice la prematuri sau la sugari cu leziuni cutanate, aplicarea de mai multe ori pe zi la adulți, folosirea de concentrații prea mari — poate fi cauză de *accidente neurotoxice*, manifestate prin confuzie, convulsii, comă, care sînt datorite afectării creierului, mai ales a formației reticulare. La copii au fost semnalate cazuri mortale și leziuni ireversibile.

Clorhexidina *(chlorhexidine)*, un derivat biguanidic, este bactericid îndeosebi față de germenii gram-pozitiv. Efectul este durabil. Se folosește sub formă de *clorhidrat*, *acetat* sau *gluconat*, în soluții, spray-uri, creme sau geluri. Pentru pielea lezată sau plăgi se recomandă sol. apoasă 0,05%, iar pentru dezinfecția preoperatorie a pielii, sol. alcoolică 0,5%. Se utilizează și pentru dezinfecția mucoaselor.

Cliochinolul *(clioquinol, vioform)* și **clorchinaldolul** *(chlorquinaldol, saprosan)*, hidroxichinoline halogenate, au proprietăți antiseptice și amebicide. Sînt întrebuințate pentru combaterea infecțiilor cutanate, în unguente sau loțiuni 3%. Pot fi cauză de iritație locală. Cliochinolul, care conține iod în moleculă, poate provoca fenomene de iodism.

27.2.2. ANTIBIOTICELE ȘI CHIMIOTERAPICELE

Antibioticele și chimioterapicele se folosesc, în dermatologie, mai ales *pe cale generală*. Oxacilina, cloxacilina, eritromicina, co-trimoxazolul sînt recomandate în cazurile de impetigo extensiv, penicilina G sau sulfamidele în erizipel, izoniazida, eventual în asociație cu rifampicină și etambutol, în lupusul tuberculos etc. Uneori, se folosesc doze de antibiotic mai mici decît cele obișnuite — de exemplu în formele severe de acnee se administrează tetraciclină 1 g/zi, timp de 3—5 săptămîni, apoi doza se scade progresiv, pentru întreținerea efectului fiind cîteodată suficiente doze de 250 mg odată la 2—3 zile (timp de luni sau ani).

Administrarea topică este rareori indicată, această cale purtînd un risc mare de sensibilizare alergică și dezvoltare a rezistenței microbiene. În cazuri de excepție pot fi folosite pudre sau unguente cu **neomicină** 0,5—1%, **bacitracină** 25 000 u.i./100 g, **gentamicină** 0,1%, **tetraciclină** sau **oxitetraciclină** 1—3%, **eritromicină** 1%, **clindamicină** 1%. Penicilinele, streptomicina și sulfamidele trebuie evitate, deoarece provoacă frecvent dermatite de contact, uneori cu caracter acut exsudativ.

27.2.3. ANTIFUNGICELE

Micozele cutanate beneficiază de medicația antifungică, atît în administrare sistemică cît și în aplicații locale. Micozele foliculare și onicomicozele necesită, de regulă, antifungice sistemice, medicația locală fiind adjuvantă; este necesar un tratament prelungit, mai ales în cazul oni-

comicozelor. Pentru micozele nefoliculare sînt suficiente, de cele mai multe ori aplicații locale. Micozele profunde obligă la un tratament antifungic intensiv, pe cale generală.

În *administrarea generală* se folosesc griseofulvina, amfotericina B și flucitozina. Ultimele 2 se pot administra și topic.

Griseofulvina *(griseofulvin, fulcin, griseofuline, lykuden)* este un antibiotic fungistatic, activ față de *Tricophyton, Microsporum* și *Acorion.* Acționează ca toxic mitotic, afectînd microtubulii polimerizați din componența fusului celulelor fungice. Are afinitate mare pentru piele, *acumulîndu-se în cheratina stratului cornos,* căruia îi conferă rezistență la infecția fungică. În dermatofițiile superficiale ameliorarea simptomatică începe după 2—4 zile de tratament, culturile se negativează în 1—6 săptămîni și leziunile dispar în 2—8 săptămîni. Onicomicozele se vindecă după cîteva luni de tratament, timp necesar înlocuirii unghiilor prin creștere.

Se administrează oral 500 mg—1 g/zi (fracționat în 3 prize, la mesele principale), cîteva săptămîni în dermatofițiile regiunilor păroase — favus, tricofiție, microsporie, sicozis parazitar — și în epidermomicoze (unde se asociază obligator cu un antifungic local), 3—5 luni în micozele unghiilor mîinii și 8—12 luni în cele ale unghiilor picioarelor (este ineficace în onicomicozele produse de Candida).

Dozele mari de griseofulvină (1,5—3 g/zi) au acțiune antiinflamatorie și acțiune vasotrofică (prin vasodilatație la nivelul microcirculației). Eficacitatea terapeutică în reumatologie și angiologie este în curs de evaluare.

Ca reacții adverse, provoacă relativ frecvent cefalee, uneori gastralgii, diaree, erupții cutanate alergice. Sarcina, porfiria și alergia la griseofulvină reprezintă contraindicații.

Griseofulvina micșorează efectul anticoagulantelor cumarinice, făcînd necesară ajustarea dozelor. Barbituricele scad absorbția antibioticului din tractul gastrointestinal.

Amfotericina B *(amphotericin B, fungizone),* antibiotic polienic, este un antifungic cu spectru larg, interesînd atît micozele profunde cît și cele superficiale, îndeosebi levurile din genul Candida.

Introdusă în perfuzie intravenoasă este eficace în *infecții fungice sistemice* severe. *Toxicitatea este mare* (insuficiență renală, leucopenie, trombocitopenie, frison, febră, vărsături, convulsii).

În *aplicații locale,* sub formă de pomadă sau loțiune 3%, amfotericina B este indicată în candidozele cutaneomucoase, ungueale și periungueale, în pitiriazisul pielii capului și în eczema seboreică cu *Pityrosporon ovale.* Suspensiile buvabile sînt folosite în candidozele tractului digestiv, iar comprimatele vaginale, în candidozele vaginale. Nu se absoarbe, fiind practic lipsită de toxicitate atunci cînd se administrează topic.

Flucitozina *(flucytosine, ancontyl)* este un derivat pirimidinic înrudit cu fluorouracilul. Se administrează oral sau în perfuzie intravenoasă, în infecțiile fungice sistemice severe, de regulă în asociație cu amfotericina B (deoarece dezvoltă repede rezistență). Poate deprima măduva hematopoietică, dar toxicitatea este mai mică decît cea a amfotericinei.

Local, flucitozina este folosită limitat, în instilații, pentru sterilizarea focarelor micotice care pot fi cauză de diseminare.

Alte antifungice folosite în dermatologie se administrează *topic.*

Nistatina *(nystatin, mycostatin, stamicin)* este un antibiotic poliemic *activ* mai ales *față de levurile aparținînd genului Candida.* Acțiunea fungistatică și fungicidă (în funcție de concentrație) se datorește legării de sterolii membranei celulare a ciupercilor, cu permeabilizarea acesteia.

Este eficace numai local, deoarece nu se absoarbe. Se utilizează sub formă de unguente sau suspensii conținînd 100 000 u/g, fiind indicată în candidozele cutaneomucoase. Se poate administra și pe cale orală, 1—1 500 000 u. de 4 ori/zi la adult, 250 000—1 000 000 u. de 4 ori/zi la copil, în candidozele bucale și intestinale. Comprimatele vaginale (a 100 000 u) sînt indicate în infecțiile genitale cu Candida.

Miconazolul *(miconazole, daktarin),* un derivat de imidazol, are proprietăți fungicide cu *spectru larg.* Toxicitatea față de ciuperci se datorește permeabilizării membranei celulare a acestora. Este eficace în candidoze, dermatofiții nefoliculare, dermatofiții foliculare (ca adjuvant al tratamentului general cu griseofulvină), pitiriazis al pielii capului, pitiriazis versicolor. De asemenea, este activ față de bacteriile gram-pozitiv, fiind indicat în dermoepidermitele infecțioase provocate de acești germeni. Se administrează topic, sub formă de gel, loțiune sau pudră conținînd *miconazol nitrat* 2%, cîte 1—2 aplicații/zi, timp de 4 săptămîni. Provoacă uneori iritație și macerația pielii.

Este indicat și în candidoza vulvovaginală (sub formă de cremă).

Pe cale orală este utilizat în vederea profilaxiei și pentru tratamentul candidozelor digestive, candidozele sistemice și a diferitelor micoze profunde. Provoacă rareori greață, diaree, prurit și erupții cutanate. Nu trebuie folosit în același timp cu anticoagulantele cumarinice, deoarece le potențează considerabil efectul.

Clotrimazolul *(clotrimazole, canesten, lotrimin, trimysten),* derivat de imidazol înrudit cu miconazolul, are proprietăți asemănătoare. Este activ față de dermatofiți, Candida și alte levuri, *Malassezia furfur* (pitiriasis

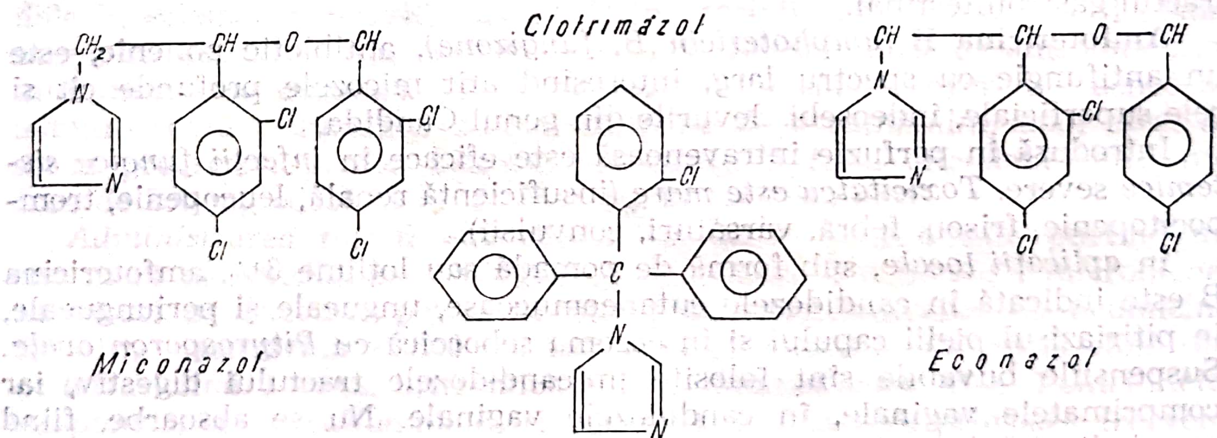


Fig. 89. — Structura chimică a miconazolului, clotrimazolului și econazolului.

versicolor), *Corynebacterium minutissima* (eritrasma) și bacteriile gram-pozitiv. Se administrează sub formă de cremă 1%. Provoacă rareori fenomene de intoleranță locală.

Este utilizat și în candidoza vaginală (tablete a 100 mg).

Administrat oral, poate fi eficace în candidozele tubului digestiv, în candidoza pulmonară și urinară.

Nistatina *(nystatin, mycostatin, stamicin)* este un antibiotic poliemic *activ* mai ales *față de levurile aparținînd genului Candida*. Acțiunea fungistatică și fungicidă (în funcție de concentrație) se datorește legării de sterolii membranei celulare a ciupercilor, cu permeabilizarea acesteia.

Este eficace numai local, deoarece nu se absoarbe. Se utilizează sub formă de unguente sau suspensii conținînd 100 000 u/g, fiind indicată în candidozele cutaneomucoase. Se poate administra și pe cale orală, 1—1 500 000 u. de 4 ori/zi la adult, 250 000—1 000 000 u. de 4 ori/zi la copil, în candidozele bucale și intestinale. Comprimatele vaginale (a 100 000 u) sînt indicate în infecțiile genitale cu Candida.

Miconazolul *(miconazole, daktarin)*, un derivat de imidazol, are proprietăți fungicide cu *spectru larg*. Toxicitatea față de ciuperci se datorește permeabilizării membranei celulare a acestora. Este eficace în candidoze, dermatofiții nefoliculare, dermatofiții foliculare (ca adjuvant al tratamentului general cu griseofulvină), pitiriazis al pielii capului, pitiriazis versicolor. De asemenea, este activ față de bacteriile gram-pozitiv, fiind indicat în dermoepidermitele infecțioase provocate de acești germeni. Se administrează topic, sub formă de gel, loțiune sau pudră conținînd *miconazol nitrat* 2%, cîte 1—2 aplicații/zi, timp de 4 săptămîni. Provoacă uneori iritație și macerația pielii.

Este indicat și în candidoza vulvovaginală (sub formă de cremă).

Pe cale orală este utilizat în vederea profilaxiei și pentru tratamentul candidozelor digestive, candidozele sistemice și a diferitelor micoze profunde. Provoacă rareori greață, diaree, prurit și erupții cutanate. Nu trebuie folosit în același timp cu anticoagulantele cumarinice, deoarece le potențează considerabil efectul.

Clotrimazolul *(clotrimazole, canesten, lotrimin, trimysten)*, derivat de imidazol înrudit cu miconazolul, are proprietăți asemănătoare. Este activ față de dermatofiți, Candida și alte levuri, *Malassezia furfur* (pitiriasis

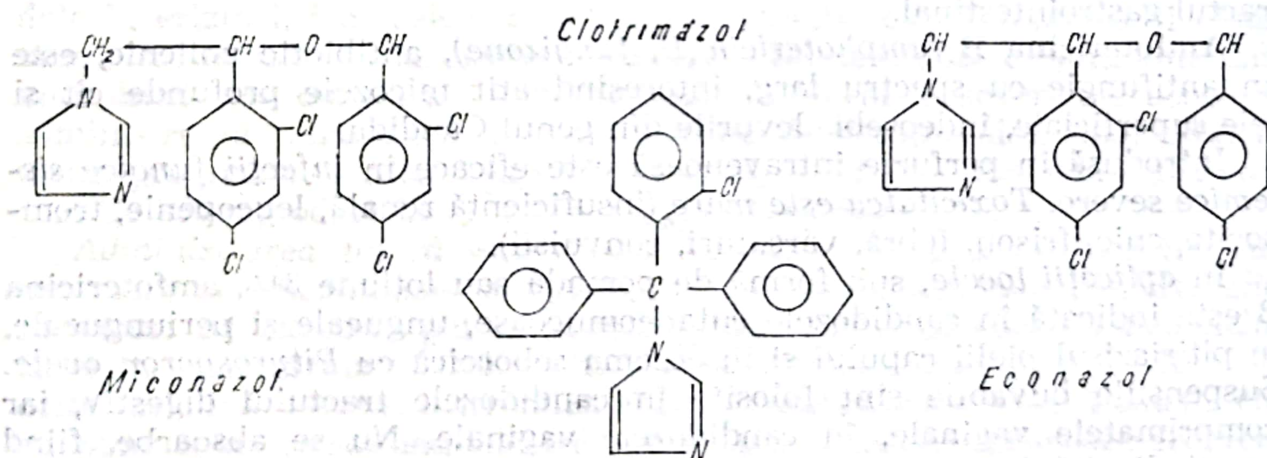


Fig. 89. — Structura chimică a miconazolului, clotrimazolului și econazolului.

versicolor), *Corynebacterium minutissima* (eritrasma) și bacteriile gram-pozitiv. Se administrează sub formă de cremă 1%. Provoacă rareori fenomene de intoleranță locală.

Este utilizat și în candidoza vaginală (tablete a 100 mg).

Administrat oral, poate fi eficace în candidozele tubului digestiv, în candidoza pulmonară și urinară.

Econazolul *(econazole, pevaryl)*, alt derivat de imidazol, este de asemenea un fungicid cu spectru larg. Este indicat în toate dermatomicozele, inclusiv în cele suprainfectate cu bacterii gram-pozitiv, realizînd proporții mari (peste 90%) de vindecare. Se administrează topic sub formă de creme, emulsii sau spray-uri, conținînd econazol 1%. Provoacă rareori iritație locală.

Haloproginul *(haloprogine, mycilan)*, un eter fenolic care conține în moleculă clor și iod, este fungistatic și fungicid față de dermatofiți și unele tulpini de *Candida*, bactericid față de cocii gram-pozitiv. Se administrează topic, în unguente sau soluție 1%. Primele aplicații pot fi cauză de uscăciunea pielii, senzație de arsură, rareori apariție de vezicule. Se recomandă evitarea administrării pe suprafețe întinse, a administrării repetate sau prelungite excesiv, mai ales la copilul mic, din cauza riscului de absorbție a iodului, cu fenomene de hipotiroidie consecutive.

Tolnaftatul *(tolnaftate, sporiline, dinactin)* este un fungicid activ față de dermatofiți și *Malassezia furfur*, dar nu față de *Candida* și bacterii. Se administrează topic, în unguente, soluție sau pudră 1%.

Natamicina *(natamycin, pimafucin)*, un antibiotic macrolidic, are proprietăți antifungice cu spectru larg, incluzînd levuri și dermatofiți. Este de asemenea activ față de *Aspergillus* și *Trichomonas*. În dermatologie se folosește sub formă de unguent 2%. Există și preparate pentru uz oftalmologic (utile în keratitele fungice). Comprimatele vaginale sînt indicate în vulvovaginitele cu *Candida* și *Trichomonas*.

27.2.4. ECTOPARAZITICIDELE

În această grupă sînt cuprinse substanțe active împotriva scabiei și a pediculozei (capului, corpului, pubisului).

Lindanul *(lindane)*, hexaclorciclohexanul, este insecticid, larvicid și acaricid.

În scabie se aplică loțiunea sau crema conținînd lindan 1% pe întreaga suprafață corporală (de la gît la picioare, exceptînd fața), seara la culcare, lăsînd pînă dimineața, cînd se spală. Se repetă în noaptea care urmează. Vindecarea se face în proporție de 96—98%. Există posibilitatea unor accidente toxice nervos centrale, dacă aplicarea se face abuziv, mai ales la copiii cu erupție severă. Baia înaintea administrării lindanului este contraindicată (favorizează absorbția).

În pediculoză se folosește pudra conținînd lindan 0,8%, care se aplică pe regiunile parazitate, haine și lenjerie.

Crotamitonul *(crotamiton, eurax)* este utilizat în scabie sub formă de cremă sau loțiune 10%. Este de asemenea un antipruriginos activ. Nu trebuie aplicat pe leziunile cutanate exsudative și la nivelul ochilor. La copiii mici se vor evita aplicațiile pe suprafețe mari.

Sulful are proprietăți paraziticide, fungicide, keratolitice și antiseboreice. Se utilizează în dermatologie mai ales *sulful precipitat*, care se prezintă ca o pudră fină, cu suprafață mare.

În tratamentul scabiei se recomandă sub formă de unguent 5% pentru copii și 10% pentru adulți, aplicat de 2—3 ori, la intervale de 24 ore

și urmat de o baie la 24 ore după ultima aplicare. Mirosul este neplăcut. Utilizarea prelungită poate provoca fenomene de dermatită iritativă.

Sulful este folosit și pentru acțiunea keratolitică și antiseboreică, dar eficacitatea este slabă.

Benzoatul de benzil se administrează sub formă de emulsie 25%, prin pensulare pe pielea bolnavului cu scabie, exceptînd capul și gîtul. Se fac 2 aplicații, la interval de 24 de ore, prima precedată și ultima urmată de o baie. Are acțiune iritantă, iar pruritul poate persista pînă la 3 săptămîni.

27.3. MEDICAȚIA ANTIINFLAMATORIE — GLUCOCORTICOIZII

Glucocorticoizii sau cortizonii sînt utilizați în bolile dermatologice mai ales pentru *acțiunea* lor *antiinflamatorie*. Ei atenuează sau suprimă dilatația capilară și exsudarea, proliferarea capilară, degenerarea fibroblastică, liza mastocitelor, depunerea de colagen, necroza.

Inhibarea inflamației este corelată cu *acțiunea vasoconstrictoare locală*, folosită pentru testarea intensității de acțiune a diferitelor preparate cortizonice de uz topic. Vasoconstricția, care apare după 24 ore și este maximă la 48 ore după aplicarea glucocorticoizilor sub pansament ocluziv, se datorește probabil potențării noradrenalinei și antagonizării unor metaboliți vasodilatatori (histamină, bradikinină, PGE_2). Alte modalități de măsurare a proprietății antiinflamatorii constau în cercetarea inhibiției fibroblastice *in vitro*, a influențării mitozelor la nivelul epiteliului uman *in vivo*, și, în condiții clinice, a modificării suprafețelor formate de plăcile psoriazice.

Cortizonii sînt indicați, în *administrare topică*, în diferite dermatoze inflamatorii și pruriginoase, uscate sau zemuinde: eczeme atopice și dobîndite, psoriazis, lichen plan, neurodermită. Eficacitatea este evidentă, dar are caracter simptomatic și paliativ.

Folosirea sistemică este în general rezervată dermatozelor severe: lupus eritematos, pemfigus, psoriazis, grav, eritrodermic sau pustulos, rezistent la alte tratamente. Răspunsul terapeutic este evident, uneori spectaculos, dar de scurtă durată. Dacă tratamentul este prelungit (ceea ce trebuie evitat), dozele necesare devin progresiv mai mari, apar reacții adverse sistemice, iar oprirea medicației poate fi cauză de exacerbări severe.

Glucocorticoizii, aplicați pe piele, se acumulează în stratul cornos, unde se mențin de la cîteva zile pînă la cîteva săptămîni. Tratamentul îndelungat (4 săptămîni sau mai mult) provoacă modificări marcate cu caracter catabolic în toate componentele pielii: sînt inhibate mitozele în stratul mucos, epidermul se subțiază progresiv, numărul de straturi celulare diminuînd, membrana bazală se subțiază și se rupe, fibrele de colagen se contractă și se disociază, scade numărul fibroblaștilor și nucleul lor devine picnotic, fibrele elastice degenerează și se fragmentează. Aceste efecte pot fi cauză de atrofie *dermo-epidermică* cu subțierea pielii și creșterea fragilității sale, telangiectazie, purpură și echimoze, uneori striuri. La nivelul feței fenomenele atrofice, însoțite de telangiectazie și pustulație, au aspect de rosacee și dermatită periorală. Reacțiile adverse de acest tip sînt mai frecvente pentru glucocorticoizii moderni foarte

activi local, atunci cînd aplicarea se face sub pansament ocluziv, timp îndelungat și pentru anumite zone ale pielii — față, axile, zona anogenitală, suprafețe intertriginoase, unde penetrarea se face mai ușor.

Fenomenele atrofice cutanate sînt, de cele mai multe ori, lent reversibile.

Alte efecte nedorite, locale, constau în hipertricoză, mai evidentă la nivelul feței și la femei. Vindecarea ulcerațiilor este întîrziată.

Administrați în prezența infecțiilor bacteriene, fungice sau virale, glucocorticoizii *maschează procesul infecțios sau îi favorizează răspîndirea*. Leziunile infecțioase primitive, bacteriene, fungice și virotice — herpesul, zona, varicela, vaccina — constituie contraindicații. În caz de leziuni suprainfectate, bacterian sau fungic, este obligatorie asocierea cu medicația antibacteriană sau antifungică adecvată.

Administrarea topică a cortizonilor nu provoacă obișnuit efecte sistemice. Tratamentul îndelungat cu cantități mari, pe suprafețe întinse, mai ales sub ocluzie, poate fi însă cauză de *reacții adverse sistemice*. Riscul este mai mare în cadrul preparatelor topice moderne, foarte active. Au fost semnalate cazuri de deprimare hipofizosuprarenală, mai ales la copii mici.

Compușii cortizonici utilizați local sînt de tip 11-hidroxi-glucocorticoizi, molecula fiind eficace ca atare (sub formă neschimbată). Capul de serie al glucocorticoizilor topici este hidrocortizonul, care are efect antiinflamator local de intensitate mică, dar provoacă mai rar fenomene atrofice locale sau reacții adverse sistemice. Este de ales îndeosebi atunci cînd sînt necesare aplicații la nivelul feței, axilei și suprafețelor anogenitale. Se folosește **hidrocortizonul acetat** *(hydrocortisone acetate)*, sub formă de unguente sau loțiuni 1—2,5%. O serie de glucocorticoizi fluorați sînt mai activi decît hidrocortizonul. Printre aceștia sînt **fluocinolona acetonid** (fluocinolone acetonide, synalar) utilizată în concentrație de 0,02—0,1%, **flumetazon pivalat** *(flumetasone pivalate, locacorten)* 0,02—0,1% și **triamcinolona acetonid** *(triamcinolone acetonide)* 0,1%, a căror acțiune este de intensitate medie; **betametazona valerat** *(betamethazone valerate, betneval, valisone)* 0,1%, **halocinonida** *(halocinonide, halog)*, 0,1%, **fluocinoida** *(fluocinoide, lidex, topsyne)* 0,05% și **clobetazolul** *(clobetasol propionate, dermoval)* 0,05% au acțiune intensă. Acești compuși, deosebit de eficace, sînt de ales în situațiile care necesită un tratament antiinflamator topic intensiv și atunci cînd este necesară o capacitate mare de pătrundere a pielii — de exemplu în psoriazisul cu placarde groase. Tratamentul prelungit, aplicarea pe suprafețe mari, mai ales sub pansament ocluziv, folosirea la sugari, impun prudență, din cauza riscului de reacții adverse sistemice. Aplicarea pe față, timp îndelungat, a glucocorticoizilor cu acțiune intensă, nu este recomandabilă, fenomenele de atrofie dermoepidermică fiind foarte neplăcute.

27.4. ANTIHISTAMINICELE, ANTIPRURIGINOASELE

Antihistaminicile sînt utile în urticarie și alte dermatoze alergice de tip I (anafilactic), calmînd pruritul și ștergînd erupția. Se administrează pe cale orală, la nevoie în injecții intramusculare sau intravenoase. Efec-

tul sedativ poate contribui la beneficiul terapeutic, dar apare deseori ca nedorit.

Prometazina *(promethazine, romergan)* este larg folosită ca antihistaminic în dermatozele alergice și pruriginoase. Este un derivat de fenotiazină cu acțiune de lungă durată (8 ore), puternic sedativ. Se administrează în doză de 25 mg, seara la culcare; la nevoie, se pot administra încă 12,5 mg de 1—2 ori în timpul zilei. Efectul sedativ și potențarea băuturilor alcoolice impun prudență în condițiile utilizării ambulatorii.

Feniramina *(pheniramine, avil, trimeton)* și **cloropiramina** *(chloropiramine, nilfan, synopen)* sînt antihistaminice cu durată de acțiune medie (4—6 ore) și efect sedativ moderat.

Clemastina *(clemastine, tavegyl)* are proprietăți antihistaminice și antiserotoninice. Acțiunea este de durată medie. Efectul sedativ este moderat.

Administrarea topică a antihistaminicelor nu este recomandabilă, dat fiind eficacitatea redusă și frecvența mare a dermatitelor de contact și a fotosensibilizării.

Ca *antipruriginoase locale* se utilizează **mentolul,** 0,1—1% **camforul** 1—2% și **fenolul** 0,5—1%, care pot fi încorporate în unguente, loțiuni sau pudre. Aplicate pe piele provoacă o ușoară iritație, urmată de hipoestezie, calmînd uneori pruritul. Eficacitatea are probabil și o componentă placebo.

27.5. KERATOLITICELE ȘI ANTISEBOREICELE

27.5.1. KERATOLITICELE

Keratoliticele sînt medicamente care, administrate topic, *înmoaie și îndepărtează depozitele scuamoase* de la suprafața pielii. Acțiunea se datorește, probabil, solubilizării cimentului care leagă lamele formate din celulele plate anucleate ale stratului cornos.

Keratoliticele sînt utilizate în psoriazis, ihtioză și alte afecțiuni dermatologice caracterizate prin hiperkeratoză și parakeratoză.

Acidul salicilic, în pomezi, creme sau loțiuni 1—10%, are acțiune keratolitică și ușor iritantă locală, este slab antiseptic și antifungic. Este incompatibil cu oxidul de zinc (salicilatul de zinc, care se formează, este lipsit de proprietățile acidului salicilic).

Rezorcinolul sau *rezorcina* este keratolitic și antiseptic (bactericid și fungicid). Se utilizează sub formă de unguent sau loțiune 6—10%.

27.5.2. ANTISEBOREICELE

Antiseboreicele sînt medicamente topice folosite pentru tratamentul simptomatic al seboreei și acneei. Acțiunea lor este atribuită împiedicării procesului de obstruare a foliculilor piloși prin keratinizarea peretelui ductului folicular.

Sulfura de seleniu, sub formă de loțiune sau șampon 1—2,5%, este deseori eficace în dermatita seboreică, îndeosebi în seboreea pielii capului, unde combate mătreața și pitiriazisul steatoid. Efectul este atribuit

unei acțiuni antimitotice la nivelul stratului cornos al ductului foliculului pilos. În plus, sulfura de seleniu este un antifungic activ față de *Malassezia furfur*, ciupercă responsabilă de pitiriazisul versicolor.

Pentru tratamentul seboreei pielii capului se spală părul cu șamponul ce conține sulfură de seleniu, lăsînd în contact cu pielea 2—3 minute; apoi se clătește bine cu apă. În pitiriazisul versicolor se aplică medicamentul pe toată suprafața corpului, lăsînd în contact 15 minute, după care se clătește abundent (tratamentul se repetă de 2 ori/săptămînă, timp de 2 săptămîni).

Sulfura de seleniu nu trebuie lăsată îndelungat pe piele, deoarece poate fi cauză de dermatită toxică și arsuri. Nu se aplică pe pielea lezată și inflamată, iar contactul cu ochii se evită (poate provoca conjunctivită).

Zinc piritionul *(pyrithione zinc)* este uneori eficace în seboreea pielii capului, folosindu-se sub formă de șampon. Efectul este atribuit inhibării proliferării celulelor epidermice. Are de asemenea acțiune fungicidă față de *Pytrosporum ovale*, agent responsabil de descuamarea excesivă a pielii capului. Nu este iritant.

Tretinoinul *(tretinoin, acid retinoic)*, forma activă a retinolului (vitamina A), favorizează creșterea, diferențierea și menținerea țesutului epitelial în condițiile carenței de vitamină A. Este de multe ori eficace în acnee, împiedicînd hiperkeratoza foliculului pilos, care generează leziunile obstructive și inflamatorii — *acțiune comedolitică*. Efectul favorabil apare după 2—3 luni de tratament și trebuie întreținut prin administrare îndelungată. Se aplică local, de 1—2 ori/zi sub formă de loțiune 0,1%, cremă 0,05% sau gel 0,025%. Concentrațiile mici se folosesc în acneea moderată și pentru întreținere. Ca efecte nedorite poate provoca iritație și sensibilitate crescută la soare și ultraviolete.

Benzoilperoxidul are acțiune comedolitică relativ slabă, dar este, în același timp, bactericid față de germenii anaerobi și microaerofili, inclusiv *Propionibacterium acnes*, care intervine în patogenia acneei. Se administrează local, de 1—2 ori/zi, sub formă de gel, loțiune sau cremă 2,5—10%. Ca reacții adverse, poate fi cauză de iritație (mai ales la nivelul pielii gîtului și circumoral), uscăciunea pielii, dermatită de contact.

27.6. INHIBITOARELE PROLIFERĂRII EPIDERMULUI

În această grupă sînt cuprinse diferite gudroane și ditranolul, medicamente larg folosite pentru *tratamentul topic al psoriazisului* și al eczemelor. Ele sînt cunoscute sub denumirea mai veche de *reducătoare* — substanțe avide de oxigen, care normalizează procesul de epitelizare. Este însă probabil că efectul se datorește *inhibării mitozelor* celulelor epidermice în proliferare rapidă.

Gudroanele sînt amestecuri heterogene, conținînd mai ales hidrocarburi (naftalen, fenantren, antracen, fenol, o-cresol, chinolină etc.). Se folosesc medical: *gudronul de huilă (gudron de cărbune, gudron mineral, coal-tar, pix lythantracis)*, obținut prin distilarea uscată a huilei, *gudronul de ienupăr (oleum cadini, pix juniperi)*, obținut prin distilarea uscată a lemnului de ienupăr și *ihtiolul (ichthammolum, amonium ichtyolsulfonicum)*,

obținut prin distilarea uscată a gudroanelor din unele șisturi bituminoase, sulfonate și neutralizate cu amoniac.

Administrate topic, în psoriazis, gudroanele provoacă remisiuni care deseori se mențin cîteva luni. Sînt de asemenea eficace uneori în eczemele vechi, cu predominanța lichenificării. Efectul favorabil se datorește probabil inhibării proliferării epidermului și acțiunii fotosensibilizante.

Gudronul de huilă are acțiune intensă și profundă. În psoriazis se recomandă inițial îndepărtarea scuamelor, folosind o pomadă cu acid salicilic 5—10% (2% la copii), apoi aplicarea, pe timpul nopții, de unguent conținînd gudron de huilă 1—5%, care se curăță în fiecare dimineață. În timpul zilei se fac expuneri la ultraviolete cu unde scurte (290—320 nm) sau UVB, în doze eritematoase minime. În eczemă se administrează topic gudron de huilă 3—5%.

Ihtiolul are acțiune mai blîndă, concentrațiile utile fiind de 5—10%.

Gudronul de ienupăr este cel mai puțin agresiv, fiind folosit în concentrație de 20%.

Gudroanele au un miros particular și colorează lenjeria. Sînt iritante, mai ales cînd sînt aplicate pe leziuni inflamatorii acute sau în psoriazisul pustulos. Uneori dezvoltă foliculită. A fost semnalat un risc crescut de cancer al pielii la bolnavii cu psoriazis tratat cu gudroane și expuși la ultraviolete, dar acesta este probabil mic.

Ditranolul *(dithranol, anthralin, cignolin)* este un derivat antranolic obținut din *crisarobină* (mixtură de compuși policiclici hidroxilați conținuți în latexul arborelui *Araroba,* antipsoriazic activ, dar puternic iritant). Are o eficacitate remarcabilă, îndeosebi în psoriazisul în plăci, unde cure de 2—3 săptămîni provoacă remisiuni de 6—12 luni, chiar mai mult. Beneficiul terapeutic se datorește probabil acțiunii antiproliferative. Se folosește sub formă de pastă, în concentrație de 0,1—0,8%. Se aplică pe timpul nopții, începînd cu concentrația mică, care se crește progresiv; dimineața se curăță cu ulei de vaselină, iar în timpul zilei se fac expuneri la ultraviolete (UVB), doza eritematoasă minimă și aplicații de gudron în concentrații mici. În psoriazisul sever al pielii capului se administrează topic o pomadă conținînd ditranol 0,4%, 2—3 nopți în fiecare săptămînă.

Ditranolul este *iritant.* Ochii și pielea din dosul urechilor trebuie protejate de medicament. Nu se fac aplicații pe față, la nivelul zonei genitale și pe suprafețele intertriginoase. Este contraindicat în psoriazisul inflamator acut sau pustulos. Alt dezavantaj constă în colorarea roșu-brun a pielii și lenjeriei.

27.7. MELANIZANTELE ȘI DEMELANIZANTELE, MEDICAȚIA FOTOPROTECTOARE

27.7.1. MELANIZANTELE

Medicamentele din această grupă au *acțiune fotosensibilizantă.* Administrate în asociație cu expunerea pielii la ultraviolete — *fotochimioterapie* — favorizează pigmentarea pielii și îi cresc toleranța la lumina solară. Sînt folosite terapeutic în vitiligo și în psoriazis.

Trioxisalenul *(trioxysalen, trioxsalen, neosoralen, trisoralen)* trimetilpsoralenul, este o furocumarină din grupa psoralenilor.

Provoacă fotosensibilizarea pielii, mai ales pentru ultravioletele cu lungime de undă lungă (320—400 nm) — UVA. Sensibilitatea pielii începe să crească la o oră după administrarea orală a medicamentului, este maximă după 2 ore și se menține 7—8 ore.

La bolnavii cu *vitiligo idiopatic* fotochimioterapia poate realiza repigmentarea pielii, proces care începe perifolicular și devine evident după circa 3 luni de tratament. Fenomenul se datorește stimulării proliferării melanocitelor funcționale (care persistă, deseori, în număr mic, în pielea decolorată) și a producerii de melanină de către aceste celule. Se administrează oral 0,35—0,45 mg/kilocorp zilnic, urmat la 2 ore de expunere la razele solare (de preferință) sau ultraviolete, inițial 15 minute, apoi crescînd cîte 5 minute pe zi.

Ca reacții adverse, au fost semnalate, ocazional, fenomene de iritație gastrică cu greață. Expunerea la soare sau ultraviolete trebuie făcută cu prudență, pentru a nu provoca *arsuri*. Este necesară protejarea ochilor (ochelari de soare), iar pe suprafețele cu vitiligo trebuie aplicate creme fotoprotectoare. Bolile fotosensibilizante — porfirie, lupus eritematos — reprezintă contraindicații. Nu se asociază alte substanțe fotosensibilizante — sulfamide, fenotiazine, tetracicline, griseofulvină, acid nalidixic, amiodaronă pe cale generală, sau local buclosamidă, săpunuri, detergenți sau dezodorizante cu salicilanilide.

Metoxsalenul *(methoxsalen, methoxsalen, meladinin, oxsoralen)*, 8-metoxisoralenul, este un fotosensibilizant foarte activ.

Metoxsalenul este indicat mai ales în psoriazis, fiind avantajos în cazurile grave de psoriazis în plăci, cronic, stabil. În prezența ultravioletelor, molecula psoralenică se leagă de bazele pirimidinice din constituția ADN-ului celulelor epidermice, inhibînd sinteza ADN și diviziunea celulară, ceea ce explică oprirea procesului de hiperkeratoză.

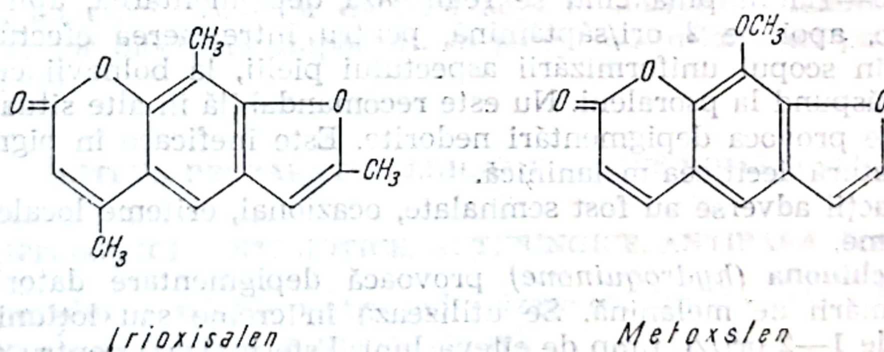


Fig. 90. — Structura chimică a trioxisalenului și metoxsalenului.

Medicamentul se folosește în asociație cu ultravioletele cu unde lungi, în cadrul metodei de fotochimioterapie denumită PUVA (psoralen-ultraviolete A); emisia de UVA se face cu ajutorul unui aparat care măsoară cantitatea de energie emisă, permițînd o dozare riguroasă, în funcție de tipul pielii. Se administrează oral metoxsalen 0,65 mg/kilocorp, apoi după 2 ore se expune la ultraviolete (sub control strict). După 25 doze adminis-

trate la intervale de 2—3 zile, majoritatea bolnavilor prezintă o curăţire completă sau aproape completă a leziunilor. Tratamentul se continuă cu cîte o doză odată la 1—4 săptămîni, pentru întreţinerea efectului.

Folosirea în vitiligo-ul idiopatic impune prudenţă, din cauza riscului de arsuri grave. Se administrează obişnuit oral, 20—40 mg odată/zi, urmat, după 2 ore, de expunerea la raze solare (de preferinţă) sau ultraviolete lungi, la început 5—10 minute, apoi crescînd progresiv pînă la 30 minute (dacă nu se produc reacţii eritematoase excesive). Pentru leziunile foarte localizate şi uşor de protejat faţă de excesul de ultraviolete, se fac badijonări locale, odată pe săptămînă, cu soluţia conţinînd metoxsalen 0,1% şi, după o oră, se expune la soare sau ultraviolete, începînd cu 1/4 minut şi crescînd progresiv pînă la 1 1/2—2 minute. Dacă toleranţa este bună, după 3—4 săptămîni se poate trece la o soluţie mai concentrată (0,75%).

Metoxsalenul provoacă rareori greaţă, gastralgii, nervozitate, prurit. Pericolul principal îl constituie reacţiile *fototoxice grave,* posibile atunci cînd dozarea medicamentului şi a ultravioletelor nu este corectă. În caz de expunere suplimentară la soare este obligatorie aplicarea de creme fotoprotectoare, precauţie indispensabilă mai ales pentru administrarea topică. A fost semnalată o prezenţă crescută a carcinomului pielii cu celule scuamoase, la bolnavii trataţi PUVA, îndeosebi la cei cu pielea deschisă. Bolile fotosensibilizante, insuficienţa cardiacă şi renală reprezintă contraindicaţii. Nu se asociază substanţe fotosensibilizante.

27.7.2. DEMELANIZANTELE

Cîteva medicamente sînt utilizate local în scopul depigmentării pielii.

Monobenzona *(monobenzone, benoquin, depigman),* eterul monobenzilic al hidrochinonei, este un demelanizant foarte activ, care provoacă distrugerea selectivă a melanocitelor din piele. Se administrează sub formă de loţiune 5% sau unguent 20%, în aplicaţii pe suprafeţele pigmentate; primele 3—4 luni pînă cînd se realizează depigmentarea, aplicaţiile se fac zilnic, apoi de 2 ori/săptămînă, pentru întreţinerea efectului. Este indicată în scopul uniformizării aspectului pielii, la bolnavii cu vitiligo care nu răspund la psoraleni. Nu este recomandabilă în alte situaţii, deoarece poate provoca depigmentări nedorite. Este ineficace în pigmentările de altă natură decît cea melaninică.

Ca reacţii adverse au fost semnalate, ocazional, eriteme locale, dermatite, eczeme.

Hidrochinona *(hydroquinone)* provoacă depigmentare datorită inhibării formării de melanină. Se utilizează în creme sau loţiuni 2—4%, aplicate de 1—2 ori/zi, timp de cîteva luni. Este indicată pentru decolorarea petelor cutanate din melasmă sau postinflamatorii. Poate provoca iritaţie locală sau erupţii alergice.

27.7.3. FOTOPROTECTOARELE

Fotoprotectoarele sînt medicamente, care aplicate topic sau administrate pe cale generală, sînt capabile să protejeze pielea faţă de efectele nedorite provocate de lumina solară, de ultravioletele B (lungime de un-

dă 290—320 nm), ultravioletele A (320—400 nm) și radiația vizibilă (400—760 nm). Ele sînt utile pentru profilaxia arsurilor solare (care se datoresc predominant UVB), a îmbătrînirii pielii, keratozelor actinice și cancerelor cutanate (favorizate de UVB, dar și de UVA).

De asemenea, sînt indicate la persoanele în situația de a face reacții fototoxice sau cu fotoalergie la anumite medicamente și alte chimicale, ca și la cei cu diferite boli fotosensibilizante — porfirie, lupus eritematos, erupție polimorfă la lumină etc.

Acidul p-aminobenzoic (sau unul din esterii acestuia) este componenta principală a cremelor sau loțiunilor fotoprotectoare, fiind eficace față de UVB. Se administrează topic, în concentrații de 5—10%. Se asociază deseori cu *oxibenzona,* pentru a lărgi spectrul de protecție. Adaosul de *oxid de zinc* conferă protecție și față de radiațiile vizibile (dar crema opacă care rezultă nu este convenabilă cosmetic).

Acidul p-aminobenzoic trebuie evitat în caz de alergie la sulfonamidele antibacteriene sau la procaină (care îl conțin în moleculă).

Beta-carotenul, principala provitamină A conținută în plante, administrat pe cale sistemică, protejează față de UVA. Este indicat pentru prevenirea reacțiilor fototoxice și fotoalergice și la bolnavii cu porfirie. Se începe cu 30 mg/zi, oral, și se crește pînă la 90 mg (odată/zi, la micul dejun). Provoacă rareori diaree. Folosirea în timpul sarcinii impune prudență (vitamina A produce unele malformații fetale la șobolani).

Hidroxiclorochina *(hydroxychloroquine, plaquenil)* este indicată în cazurile de lupus eritematos rezistente la alte tratamente, acționînd ca antiinflamator și fotoprotector. Doza recomandată este de 200 mg/zi, oral. Folosirea impune prudență, deoarece tratamentul îndelungat poate determina opacifierea cristalinului și leziuni retiniene (este necesar examenul oftalmologic periodic).

Acidul acetilsalicilic în doză de 500 mg—1 g, **indometacina** 50 mg sau **ibuprofenul** 400 mg, administrate oral cu 2—3 ore înaintea expunerii la soare, au efect protector datorită acțiunii antiprostaglandinice (PGE_2 este un factor biochimic important în patogenia inflamației provocate de ultraviolete).

CÎTEVA PREPARATE MEDICAMENTOASE ROMÂNEȘTI

ANTISEPTICE, ANTIBIOTICE, ANTIFUNGICE, ANTIPARAZITARE

Clorhexidin — *soluție* pentru pulverizare conținînd clorhexidină diacetat 1‰ în alcool izopropilic (flacon spray).

Clotrimazol — *cremă* conținînd clotrimazol 1 g/100 g (tub cu 20 g); *soluție* pentru uz extern conținînd clotrimazol 1 g/100 g (flacon cu 25 g).

Negamicin B — *unguent* conținînd neomicină sulfat 500 mg și bacitracină 50 000 u.i./100 g (tub cu 6 g).

Neobasept — *pulbere* conținînd neomicină sulfat 500 mg și bacitracină 25 000 u.i./100 g (flacon cu 10 g).

Nidoflor — *unguent* conținînd nistatin 10 milioane u.i., neomicină sulfat 382 mg și triamcinolonă acetonid 100 mg/100 g (tub cu 15 g).

Griseofulvină — *comprimate* conținînd griseofulvină 125 mg (cutie cu 60 bucăți).
Saprosan — *pulbere* conținînd clorchinaldol 3% (cutie cu 12 g).
Stamicin — *pulbere* suspendabilă conținînd nistatină 80 mg sau 400 000 u.i./g (flacon cu 6 g).
Unguent cu tetraciclină — conținînd tetraciclină hcl. 3 g/100 g.
Unguent antipruriginos — conținînd lindan 1 g/100 g (tub cu 60 g, borcan cu 40 g).
Unguent cu sulf — conținînd sulf 10 g și dequaliniu clorură 1 g (tub cu 40 g, borcan cu 400 g).

GLUCOCORTICOIZI PENTRU UZ TOPIC

Bioxiteracor — *spray* conținînd hidrocortizon 0,15% și tetraciclină hcl. 0,45% (flacon presurizat cu 75 ml).
Fluocinolon — *unguent* (pomadă) conținînd fluocinolonă acetonid 0,025% (tub cu 18 g); *cremă* — conținînd fluocinolonă acetonid 0,025% (tub cu 12 g); — *spray* conținînd fluocinolonă acetonid 0,01% (flacon cu 20 g).
Fluocinolon N — *unguent* (pomadă) și *cremă* conținînd fluocinolonă acetonid 0,025% și neomicină sulfat 0,5% (tub cu 18, respectiv 12 g); *spray* conținînd fluocinolonă acetonid 0,01% și neomicină sulfat 0,02% (flacon cu 25 g).
Locacorten TAR — *unguent* conținînd flumetazonă pivalat 0,02%, gudron de huilă 1,5% și acid salicilic 1% (tub cu 15 g).
Locacorten vioform — *unguent* conținînd flumetazonă pivalat 0,02% și cliochinol 3% (tub cu 15 g).
Unguent cu hidrocortizon conținînd hidrocortizon acetat 1% (tub cu 20 g).
Unguent cu triamcinolon acetonid — *cremă* conținînd triamcinolon acetonid 0,1% (tub cu 12 g).
Unguent cu triamcinolon acetonid și saprosan — *cremă* conținînd triamcinolonă acetonid 0,1% și clorchinaldol 3% (tub cu 15 g).

ANTIHISTAMINICE

Feniramin — *comprimate* conținînd feniramină p-aminosalicilică 50 mg sau 10 mg (cutie cu 20 bucăți); *fiole* a 2 ml soluție apoasă injectabilă conținînd feniramină p-aminosalicilică 50 mg (cutie cu 5 sau 50 bucăți).
Nilfan — *drajeuri* conținînd cloropiramină hcl. 25 mg (flacon cu 20 bucăți); *supozitoare* conținînd cloropiramină hcl. 10 mg (cutie cu 10 bucăți).
Romergan — *drajeuri* conținînd prometazină maleat 30 mg (flacon cu 20 bucăți); *fiole* a 2 ml soluție apoasă injectabilă conținînd prometazină hcl. 50 mg (cutie cu 5 bucăți).
Tavegyl — *comprimate* conținînd clemastină 1 mg (cutie cu 20 bucăți); *fiole* a 2 ml soluție injectabilă conținînd clemastină fumarat 2 mg (cutie cu 5 bucăți).

CÎTEVA UNGUENTE OFICINALE (FRIX)

Unguent cu alcool de lînă conţine: alcool de lînă 6 g, alcool cetilstearilic 0,5 g, parafină 26,5 g, parafină lichidă 67 g.

Unguent cu alcool de lînă hidratat conţine: unguent cu alcool de lînă 50 g, soluţie conservantă 50 g.

Unguent emulgator conţine: alcool cetilstearilic emulgator 30 g, parafină lichidă 35 g, vaselină albă 35 g.

Unguent emulgator hidratant conţine: unguent emulgator 40 g, soluţie conservantă 60 g.

Unguent cu glicerină conţine: amidon de grîu 7 g, p-hidroxibenzoat de metil 0,18 g, p-hidroxibenzoat de propil 0,02 g, glicerol 93 g, apă 7 g.

Unguent cu macrogol conţine: macrogol 400 500 g, macrogol 4 000 500 g.

Unguent simplu conţine: lanolină anhidră 10 g, vaselină albă 90 g.

Unguent cu oxid de zinc 10% conţine: oxid de zinc 10 g, unguent simplu 90 g.

Unguent cu oxid de zinc şi acid salicilic conţine: acid salicilic 2 g, oxid de zinc 25 g, amidon de grîu 25 g, vaselină albă 48 g.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

COJOCARU I. — Clotrimazol, un nou antimicotic, *Dermato-venerol.* 1976, *21*, 1, p. 49; COLŢOIU Al., DIACONU J., MATEESCU D. — Corticoterapia locală în dermatologie, *Viaţa med.*, 1974, *21*, 10, p. 457; CONN H. F. (red.) — Current therapy, 1982, capitolul Diseases of the skin, p. 609—707, Ed. Saunders, Philadelphia, 1982; CONU A. — Dermatovenerologie, ed. a II-a, p. 63—76, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1972; DUMITRIU R., ROXIN T. — Tratamentul bolilor de piele, Ed. medicală, Bucureşti, 1970; HABIB G. — Problems de pharmacologie pratique en dermatologie, în Pharmacologie clinique, Giroud J. P. (red.), vol. II, p. 2 151—2 160, Exp. Sci. Française, Paris, 1978; HUNTER J. A. A. — The structure and function of skin in relation to therapy, *Brit. Med. J.*, 1973, *4*, p. 340; HUNTER J. A. A. — The basis of skin therapy, *Brit Med. J.*, 1973, *4*, p. 411; MARKS J. — Skin diseases, în Drug treatment, Avery G. S. (red.), p. 325—354, Adis Press, Sidney, 1978; MEYNADIER J., PEYRON J. L. — Resorbtion transcutanée des médicaments, *Rev. Prat.*, 1982, *32*, 41—42, p. 2 685. ** Proceedings of workship on dermatopharmacology (University of California, School of Medicine, June, 1973), *Clin. Pharmacol. Therap.*, 1974, *16*, 5, p. 2; SAIDAC A. R. — Unguente, în Tehnică farmaceutică, ed. a II-a, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1975; SWINYARD E. A., PATHAK M. A. — Locally acting drugs, în Goodman and Gilman's, The pharmacological basis of therapeutics, ed. a VI-a, p. 951—963, Ed. MacMillan, New York, 1980; ZAINOUN S. T., MATTA M. T., UWAYDA M. M., KURBAN A. K. — Topical antibiotics in pyodermias, *Brit. J. Dermatol.*, 1974, *90*, p. 331.

MANUALE, TRATATE ŞI ALTE LUCRĂRI MONOGRAFICE DE FARMACOLOGIE SAU ÎNRUDITE, FOLOSITE PENTRU INFORMARE GENERALĂ

ANTONACCIO M. J. (red.) — Cardiovascular pharmacology, Raven Press, New York, 1977, AVERY G. S. (red.) — Drug treatment, Adis Press, Sidney, 1978; BACQ Z. M. (red.) — Fundamentals of biochemical pharmacology, Pergamon Press, Oxford, 1971; BEDELEANU D., KORY M. — Metabolismul medicamentelor, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1976; BOCHNER P., CARRUTHERS G., KAMPMANN J., STEINER J. — Handbook of clinical pharmacology, Little, Brown, Boston, 1978; BOWMAN W. C., RAND M. J. — Textbook of pharmacology, Blackwell, Oxford, 1980; CONN H. F. (red.) — Current therapy, 1982, Ed. Eaunders, Philadelphia 1982; COTRĂU M. — Toxicologie, Principii generale, Ed. Junimea, Iaşi, 1978; CREASEY W. A. — Drug disposition in humans, Oxford, University Press, New York, 1979; CUPARENCU B. (red.) — Farmacologie pentru medici, vol. I şi II, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1976 şi 1978; DELAUNOIS A. L. (red.) — Biostatistics in pharmacology, vol. I şi II, International encyclopedia of pharmacology and therapeutics, section 7, Pergamon Press, Oxford, 1973; * * * — Dictionaire Vidal, Paris, 1981; DOBRESCU D. — Farmacodinamie, ed. I, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1977; DOBRESCU D. — Farmacoterapie, Ed. Medicală, Bucureşti, 1981; DRAGOMIR N., MIHĂILESCU M., PLAUCHIŢIU M. G., GLIGOR V. — Ghid de farmacologie clinică, Ed. Facla, Timişoara, 1982; * * * — Farmacopeea Română, ediţia a IX-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1976; FILIPESCU Z., BRICIU R. M., MUSTĂŢEA N. — Terapia intensivă în urgenţele medico-chirurgicale, Ed. ştiinţifică şi enciclopedică, Bucureşti, 1979; FREITAG J. J., MILLER L. V. — Manual of medical therapeutics, ed. a 23-a Little, Brown, Boston, 1980; GHEORGHIU P., STROESCU V. — Elemente de farmacologie aplicată, Ed. medicală, Bucureşti, 1965; GIROUD P. (red.) — Pharmacologie clinique, Ed. Sci., Française, Paris, 1978; GOLDSTEIN A., ARONOW L., KALMAN S. M. — Principles of drug action, Wiley, New York, 1974; Goodman and Gilmann's The pharmacological basis of therapeutics, Ed. MacMillan, New York, 1980; GRAHAME-SMITH M. B. — Drug interactions, Ed. MacMillan, New York, 1977; GRECU I., CUREA E. — Interacţiuni între substanţe macromoleculare şi medicamentoase, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1976; GRINGAUZ A. — Drugs, how they act and why, Mosby, Saint-Louis, 1978; — HARKEVICI D. A. — Farmakologhia, Mediţina, Moscova, 1981; HARRIS E. L., FITZGERALD J. D. — The principles and practice of clinical trials, Ed. Livingstone, Edinburgh, 1970; HARTSHORN E. A. — Handbook of drugs interactions, Drug Intelligence Publications, Hamilton, 1973; KUEMMERLE

H. P., GARRETT E. R., SPITZY K. H. — Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie, ed. a III-a, Ed. Urban Schwarzenberg, München, 1976; LA DU B. N., MANDEL G. H., WAY L. E. — Fundamentals of drug metabolism and drug disposition, Ed. Williams, Wilkins, Baltimore, 1971; LASAGNA L. (red.) — Clinical pharmacology, vol. I şi II, International encyclopedia of pharmacology and therapeutics, section 6, Pergamon Press, Oxford, 1966; LAURENCE D. R., BENNETT P. N. — Clinical pharmacology, Ed. Churchill, Livingstone, Edinburgh, 1980; LEUCUŢA Ş. E. — Introducere în biofarmacie, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1975; LEUCUŢA S., POP R. D. — Farmacocinetica, Ed. Dacia, Cluj-Napoca, 1981; LEVINE R. R. — Pharmacology; drug actions and reactions, ed. a II-a, Little, Brown, Boston, 1978; MANOLESCU E. — Farmacologie, Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1975; MARKOVA J. V., SALIAEV V. N., UTEŞEV B. S. — Farmakologhia, Mediţina, Moscova, 1979; MARLER E. E. J. — Pharmacological and chemical synonyms, Excerpta Medica, Amsterdam, 1976; MEYERS F. H., JAWETZ E., GOLDFIEN A. — Review of medical pharmacology, ed. VI-a, Ed. Lange, Los Altos, 1978; MODELL W. (red.) — Drugs of choice 1978—1979, Ed. Mosby, Sanit-Louis, 1978; MOGOŞ G. — Intoxicaţiile acute, Ed. medicală, Bucureşti, 1981; MUNGIU O. C. — Farmacologie medicală, I.M.F. Iaşi, 1977; MUREŞAN P. — Metode matematice în clinică, laborator şi ocrotirea sănătăţii, Ed. medicală, Bucureşti, 1976; NEGWER M. — Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma, Akademie-Verlag, Berlin, 1978; PANAITESCU GH., POPESCU E. A. — Patologie medicamentoasă curentă, Ed. medicală, Bucureşti, 1974; * * * — Physician desk reference, ed. 35, Baker Ch. E. (publisher), Medical Economics, Oradell, 1981; POP S., CUPARENCU B., BÎRZU T., KORY M., SAFTA L. — Receptorii farmacologici, Ed. Dacia, Cluj, 1977; * * * — Rote Liste 1983, Editio Cantor, Aulendorf/Württ, 1983; STROESCU V. — Farmacologie clinică, ed. a II-a, Ed. medicală, Bucureşti, 1977; STROESCU V. — Preparate medicamentoase româneşti, în Agenda Medicală, 1983, Ed. medicală, 1982; SWIDLER G. — Handbook of drug interactions, Wiley, New York, 1971; TRIANDAF I., MUNGIU O. C. — Aspecte actuale de clinică a terapeuticii farmacologice. Ed. didactică şi pedagogică, Bucureşti, 1982; VOICU V., OLINESCU R. — Mecanisme enzimatice în farmacodinamie, Ed. ştiinţifică şi enciclopedică, Bucureşti, 1977; WALTER H. — Klinische Pharmakologie, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1979; * * * Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Ciba Geigy, Basel, 1976.

INDEX ALFABETIC

A

B



D

E

F

G

H

I

J

K

L

M

N

T

U

V

W

X

Z

Redactor de carte: Dr. I. JOCU
Tehnoredactor: ELENA AFILIPOAIE

Bun de tipar: 9.VI.1984. Formatul: 16/70×100.
Hîrtie: Scris I A 70×100/60 g.m². Coli tipar: 30,5.

Tiparul executat sub comanda nr. 435/1983,
la Întreprinderea Poligrafică „Crișana",
Oradea, str. Moscovei nr. 5.
Republica Socialistă România

